

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

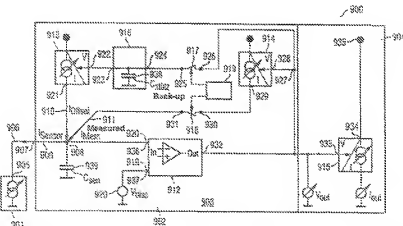
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/33397 AI

- (51) Internationale Patentklassifikation: G01N 27/49, (72) Erfinder: und
G01D 5/02 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREY, Alexander
ID/DE: Karl-Marx-Ring 5B, 81735 München (DE);
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03949 PAULUS, Christian (DE/DE); Karwinakstrasse 45,
81247 München (DE); THEWES, Roland (DE/DE);
(22) Internationales Anmeldedatum: Jägerheimsstrasse 7, 82194 Grünzehl (DE).
16. Oktober 2001 (16.10.2001)
(23) Einreichungssprache: Deutsch
(74) Anwalt: VIERING, JENTSCHURA & PARTNER;
Postfach 22 14 43, 80504 München (DE).
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
(30) Angaben zur Priorität: 100 51 178.3 16. Oktober 2000 (16.10.2000) DE
(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC,
NL, PT, SE, TR).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): INFINEON TECHNOLOGIES AG (DE/DE); St.-
Martin-Strasse 53, 81669 München (DE).
Veröffentlicht:
--- mit internationalem Fachschriftenverzeichnis

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ELECTRONIC CIRCUIT, SENSOR ARRANGEMENT AND METHOD FOR PROCESSING A SENSOR SIGNAL.

(54) Bezeichnung: ELEKTRONISCHE SCHALTUNG, SENSORANORDNUNG UND VERFAHREN ZUM VERARBEITEN EINER SENSOR-SIGNALS.



(57) Abstract: In a first phase a first sensor signal, essentially comprising the current offset signal of the sensor, is applied to the input of an electronic circuit. The first sensor signal is fed to a first signal path and stored therein. In a second phase a second sensor signal, comprising the current offset signal and a time-dependent measured signal, is applied to the input and the second sensor signal is fed to the input by means of the first signal path, such that essentially the time dependent measured signal is fed by means of a second signal path coupled to the input.

(57) Zusammenfassung: In einer ersten Phase wird ein erstes Sensorsignal, welches im Wesentlichen das Strom-Offsetsignal des Sensors aufweist, an einen Eingang einer elektronischen Schaltung angelegt. Das erste Sensorsignal wird in einen ersten Signalpfad geführt und dort gespeichert. In einer zweiten Phase wird ein zweites Sensorsignal, welches das Strom-Offsetsignal sowie ein zeitabhängiges Messsignal aufweist, an den Eingang angelegt und das gespeicherte erste Sensorsignal wird ebenfalls dem Eingang über den ersten Signalpfad zugeführt, so dass über einen mit dem Eingang gekoppelten zweiten Signalpfad im Wesentlichen das zeitabhängige Messsignal geführt wird.

WO 02/33397 AI



.... vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweistrichsuben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Elektronische Schaltung, Sensoranordnung und Verfahren zum Verarbeiten eines Sensorsignals

5

Die Erfindung betrifft eine elektronische Schaltung, eine Sensoranordnung und ein Verfahren zum Verarbeiten eines Sensorsignals.

10 Eine solche Sensoranordnung ist als ein Biosensorchip aus [1] bekannt.

Fig.2a und Fig.2b zeigen einen solchen Biosensorchip, wie er in [1] beschrieben ist. Der Sensor 200 weist zwei Elektroden 201, 202 aus Gold auf, die in einer Isolatorschicht 203 aus Isolatormaterial eingebettet sind. An die Elektroden 201, 202 sind Elektroden-Anschlüsse 204, 205 angeschlossen, an denen das an der Elektrode 201, 202 anliegende elektronische Potential zugeführt werden kann. Die Elektroden 201, 202 sind als Planarelektroden angeordnet. Auf jeder Elektrode 201, 202 sind DNA-Sondenmoleküle 206 immobilisiert (vgl. Fig.2a). Die Immobilisierung erfolgt gemäß der Gold-Schwefel-Kopplung. Auf den Elektroden 201, 202 ist das zu untersuchende Analyt, beispielsweise ein Elektrolyt 207, aufgebracht.

25

Sind in dem Elektrolyt 207 DNA-Stränge 208 mit einer Sequenz enthalten, die zu der Sequenz der DNA-Sondenmoleküle 206 komplementär ist, so hybridisieren diese DNA-Stränge 208 mit den DNA-Sondenmolekülen 206 (vgl. Fig.2b).

30

Eine Hybridisierung eines DNA-Sondenmoleküls 206 und eines DNA-Strangs 208 findet nur dann statt, wenn die Sequenzen des jeweiligen DNA-Sondenmoleküls 206 und des entsprechenden DNA-Strangs 208 zueinander komplementär sind. Ist dies nicht der Fall, so findet keine Hybridisierung statt. Somit ist ein DNA-Sondenmolekül einer vorgegebenen Sequenz jeweils nur in der Lage einen bestimmten, nämlich den DNA-Strang mit jeweils

35

komplementärer Sequenz zu binden, d.h. mit ihr zu hybridisieren.

- Findet eine Hybridisierung statt, so verändert sich, wie aus Fig.2b ersichtlich, der Wert der Impedanz zwischen den Elektroden 201 und 202. Diese veränderte Impedanz wird durch Anlegen einer Wechselspannung mit einer Amplitude von ungefähr 50 mV an die Elektroden-Anschlüsse 204, 205 und dem dadurch resultierenden Strom mittels eines angeschlossenen Messgeräts (nicht dargestellt) bestimmt.

- Im Falle einer Hybridisierung verringert sich der kapazitive Anteil der Impedanz zwischen den Elektroden 201, 202. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sowohl die DNA-Sondenmoleküle 206 als auch die DNA-Stränge 208, die eventuell mit den DNA-Sondenmolekülen 206 hybridisieren, nicht-leitend sind und somit anschaulich die jeweilige Elektrode 201, 202 in gewissem Maße elektronisch abschirmen.

- Zur Verbesserung der Messgenauigkeit ist es aus [4] bekannt, eine Vielzahl von Elektrodenpaaren 201, 202 zu verwenden und diese parallel zu schalten, wobei diese anschaulich miteinander verzahnt angeordnet sind, so dass sich eine sogenannte Interdigitalelektrode 300 ergibt (vgl. Fig.3). Die Abmessung der Elektroden und der Abstände zwischen den Elektroden liegen in der Größenordnung der Länge der zu detektierenden Moleküle, d.h. der DNA-Stränge 208 oder darunter, beispielsweise im Bereich von 200 nm und darunter.
- Weiterhin sind Grundlagen über einen Reduktions-/Oxidations-Recycling-Vorgang zum Erfassen makromolekularer Biopolymere aus [2] und [3] bekannt. Der Reduktions-/Oxidations-Recycling-Vorgang, im weiteren auch als Redox-Recycling-Vorgang bezeichnet, wird im weiteren anhand der Fig.4a bis Fig.4c näher erläutert.

Fig.4a zeigt einen Biosensorchip 400 mit einer ersten Elektrode 401 und einer zweiten Elektrode 402, die auf einem Substrat 403 als Isolatorschicht aufgebracht sind.

- 5 Auf der ersten Elektrode 401 aus Gold ist ein Haltebereich, ausgestaltet als Halteschicht 404, aufgebracht. Der Haltebereich dient zum Immobilisieren von DNA-Sondenmolekülen 405 auf der ersten Elektrode 401.
- 10 Auf der zweiten Elektrode ist kein solcher Haltebereich vorgesehen.

Sollen mittels des Biosensors 400 DNA-Stränge mit einer Sequenz, die komplementär ist zu der Sequenz der

- 15 immobilisierten DNA-Sondenmoleküle 405 erfasst werden, so wird der Sensor 400 mit einer zu untersuchenden Lösung 406, beispielsweise einem Elektrolyt, in Kontakt gebracht derart, dass in der zu untersuchenden Lösung 406 eventuell enthaltene DNA-Stränge mit der komplementären Sequenz zu der Sequenz der
- 20 DNA-Sondenmoleküle 405 hybridisieren können.

Fig.4b zeigt den Fall, dass in der zu untersuchenden Lösung 406 die zu erfassenden DNA-Stränge 407 enthalten sind und mit die DNA-Sondenmoleküle 405 hybridisiert sind.

- 25 Die DNA-Stränge 407 in der zu untersuchenden Lösung sind mit einem Enzym 408 markiert, mit dem es möglich ist, im weiteren beschriebene Moleküle in Teilmoleküle zu spalten.
- 30 Üblicherweise ist eine erheblich größere Anzahl von DNA-Sondenmolekülen 405 vorgesehen, als zu ermittelnde DNA-Stränge 407 in der zu untersuchenden Lösung 406 enthalten sind.

- 35 Nachdem die in der zu untersuchenden Lösung 406 eventuell enthaltenen, mit dem Enzym 408 mit den immobilisierten DNA-Sondenmolekülen 407 hybridisiert sind, erfolgt eine Spülung

des Biosensorchips 400, wodurch die nicht hybridisierten DNA-Stränge entfernt werden und der Biosensorchip 400 von der zu untersuchenden Lösung 406 gereinigt wird.

- 5 Dieser zur Spülung verwendeten Spüllösung oder einer in einer weiteren Phase eigens zugeführten weiteren Lösung wird eine elektronisch ungeladene Substanz beigegeben, die Moleküle enthält, die durch das Enzym an den hybridisierten DNA-Strängen 407 gespalten werden können in ein erstes
- 10 Teilmolekül 410 mit einer negativen elektronischen Ladung und in ein zweites Teilmolekül mit einer positiven elektronischen Ladung.

- Die negativ geladenen ersten Teilmoleküle 410 werden, wie in
- 15 Fig.4c gezeigt ist, zu der positiv geladenen Anode gezogen, d.h. zu der ersten Elektrode 401, wie durch den Pfeil 411 in Fig.4c angedeutet ist.

- Die negativ geladenen ersten Teilmoleküle 410 werden an der
- 20 ersten Elektrode 401, die als Anode ein positives elektronisches Potential aufweist, oxidiert und werden als oxidierte Teilmoleküle 413 an die negativ geladene Katode, d.h. die zweite Elektrode 402 gezogen, wo sie wieder reduziert werden. Die reduzierten Teilmoleküle 414 wiederum
- 25 wandern zu der ersten Elektrode 401, d.h. zu der Anode.

- Auf diese Weise wird ein elektronischer Kreisstrom generiert, der proportional ist zu der Anzahl der jeweils durch die
- 30 Enzyme 408 erzeugten Ladungsträger.

- Der elektronische Parameter, der bei dieser Methode ausgewertet wird, ist die Änderung des elektronischen Stroms
- $$i = \frac{dI}{dt}$$
- als Funktion der Zeit t , wie dies in dem Diagramm 500
- in Fig.5 schematisch dargestellt ist.

- 35 Fig.5 zeigt die Funktion des elektronischen Stroms 501 abhängig von der Zeit 502. Der sich ergebende Kurvenverlauf

503 weist einen Offsetstrom I_{offset} 504 auf, der unabhängig ist vom zeitlichen Verlauf.

Der Offsetstrom I_{offset} 504 wird erzeugt durch parasitäre
5 Anteile aufgrund von Nichtidealitäten des Biosensors 400.

Eine wesentliche Ursache für den Offsetstrom I_{offset} 504 liegt darin, dass die Bedeckung der ersten Elektrode 401 mit DNA-Sondenmolekülen 405 nicht ideal, d.h. nicht vollständig
10 dicht erfolgt.

Im Falle einer vollständig dichten Bedeckung der ersten Elektrode 401 mit DNA-Sondenmolekülen 405 ergäbe sich aufgrund der sogenannten Doppelschichtkapazität, die durch
15 die immobilisierten DNA-Sondenmoleküle 405 entsteht, zwischen der ersten Elektrode 401 und der elektronisch leitenden zu untersuchenden Lösung 406 nur eine rein kapazitive elektronische Kopplung.

20 Die nicht vollständige Bedeckung führt jedoch zu parasitären Strompfaden zwischen der ersten Elektrode 401 und der zu untersuchenden Lösung 406, die unter anderem auch ohmsche Anteile aufweisen.

25 Um jedoch den Oxidations-/Reduktions-Prozess zu ermöglichen, darf die Bedeckung der ersten Elektrode 401 mit dem DNA-Sondermolekülen 405 nicht vollständig sein, damit die elektronisch geladenen Teilomoleküle, d.h. die negativ geladenen ersten Teilomoleküle zu der ersten Elektrode 401
30 überhaupt angezogen werden.

Um andererseits eine möglichst große Sensitivität eines solchen Biosensors zu erreichen, verbunden mit geringen parasitären Effekten, sollte die Bedeckung der ersten
35 Elektrode 401 mit DNA-Sondenmolekülen 405 möglichst dicht sein.

Um eine hohe Reproduzierbarkeit der mit einem solchen Biosensor 400 bestimmten Messwerte zu erreichen, müssen beide Elektroden 401, 402 stets ein hinreichend großes Flächenangebot für den Oxidations-/Reduktions-Prozess im Rahmen des Redox-Recycling-Vorgangs bereitstellen.

Bei dem Biosensor gemäß dem Stand der Technik, ergibt sich somit eine gewisse Messunsicherheit beim Ermitteln der DNA-Stränge in einer zu untersuchenden Lösung.

Unter makromolekularen Biopolymeren sind im Weiteren beispielsweise Proteine oder Peptide oder auch DNA-Stränge einer jeweils vorgegebenen Sequenz zu verstehen.

Sollen als makromolekulare Biopolymere Proteine oder Peptide erfasst werden, so sind die ersten Moleküle und die zweiten Moleküle Liganden, beispielsweise Wirkstoffe mit einer möglichen Bindungsaktivität, die die zu erfassenden Proteine oder Peptide an die jeweilige Elektrode binden, auf der die entsprechenden Liganden angeordnet sind.

Als Liganden kommen Enzymagonisten oder Enzymantagonisten, Pharmazeutika, Zucker oder Antikörper oder irgendein Molekül in Betracht, das die Fähigkeit besitzt, Proteine oder Peptide spezifisch zu binden.

Werden als makromolekulare Biopolymere DNA-Stränge einer vorgegebenen Sequenz verwendet, die mittels des Biosensors erfasst werden sollen, so können mittels des Biosensors DNA-Stränge einer vorgegebenen Sequenz mit DNA-Sondenmolekülen mit der zu der Sequenz der DNA-Stränge komplementären Sequenz als Moleküle auf der ersten Elektrode hybridisiert werden.

Im Rahmen dieser Beschreibung ist unter einem Sondenmolekül sowohl ein Ligand als auch ein DNA-Sondenmolekül zu verstehen.

Der Wert m ist proportional zur Elektrodenfläche der zur Erfassung des Messstroms verwendeten Elektroden. Bei gleichbleibender Breite der Elektroden ist somit der Wert m proportional zur Längsausdehnung der verwendeten Elektroden, beispielsweise bei der ersten Elektrode 201 und der zweiten Elektrode 202 deren Länge senkrecht zur Zeichenebene in Fig.2a und Fig.2b.

Sind mehrere Elektroden parallel geschaltet, beispielsweise in der bekannten Interdigitalelektrodenanordnung, so ist die Änderung des Messstroms m ferner proportional zur Anzahl der jeweils parallel geschalteten Elektroden.

Der Wert der Änderung des Messstroms m kann jedoch aufgrund unterschiedlicher Einflüsse einen sehr stark schwankenden Wertebereich aufweisen, insbesondere für unterschiedliche zu untersuchende Lösungen.

Ursache für die starken Schwankungen kann zum einen der für nachzuweisende DNA-Stränge einer vorgegebenen Sequenz geforderte Dynamikbereich sein, um deren Erfassung überhaupt zu ermöglichen.

Zum anderen ist es jedoch auch möglich, dass unterschiedliche nachzuweisende makromolekulare Biopolymere unterschiedlicher Typen zu stark unterschiedlichen Wertebereichen für das sich ergebende Messsignal, d.h. insbesondere den Messstrom und dessen zeitliche Änderung m führen, was wiederum zu einer Ausweitung des erforderlichen gesamten Dynamikbereichs für eine vorgegebene Elektrodenkonfiguration mit nachfolgender einheitlicher Messelektronik, d.h. mit nachfolgender einheitlicher Messschaltung führt.

Die Messelektronik, die die zeitliche Veränderung zwischen den Elektroden, d.h. zwischen Anode und Katode erfasst und weiterverarbeitet, muss in den geforderten Wertebereichen verlässlich und genau funktionieren.

Die Anforderungen an den großen Dynamikbereich einer solchen Schaltung führen dazu, dass die Messelektronik teuer und kompliziert ausgestaltet ist, um den erforderlichen
5 Dynamikbereich bereitzustellen.

Auch bei anderen Verfahren, wie sie beispielsweise aus [4], [5], [6], [7], [8] bekannt sind, kann der Fall auftreten, dass die zu detektierenden elektronischen Messsignale über
10 einen großen Dynamikbereich messbar sein müssen.

Auch dort können sich extreme Anforderungen an die Messelektronik, d.h. die Auswerteschaltung bezüglich ihrer Dynamik ergeben. Insbesondere beim Schaltungsentwurf werden
15 die Nicht-Idealitäten der verwendeten Bauelemente, d.h. ein Rauschen, die Variation der Parameter der Bauelemente, in der Form berücksichtigt, dass für diese Bauelemente in der entworfenen Schaltung ein Arbeitspunkt gewählt wird, in dem diese Nicht-Idealitäten einen möglichst geringen Einfluss auf
20 die Qualität des Messergebnisses haben. Sofern eine Schaltung über einen großen Dynamikbereich betrieben werden soll, wird die Einhaltung eines optimalen Arbeitspunktes für alle Bereiche zunehmend schwieriger und aufwendiger.

25 Weiterhin ist insbesondere in den oben dargestellten Anforderungen der Offsetstrom I_{offset} sehr viel größer ist als die zeitliche Änderung des Messstroms m über die gesamte Messdauer, d.h. Messzeit t_{mess} ist, d.h. es gilt

$$30 \quad I_{\text{offset}} \gg m \cdot t_{\text{mess}}. \quad (1)$$

Es muss dann also innerhalb eines großen Signals (Offsetstrom I_{offset}) eine sehr kleine zeitabhängige Änderung (zeitliche Änderung des Messstroms) mit hoher Genauigkeit gemessen
35 werden.

Damit ergeben sich sehr hohe Anforderungen an die eingesetzten Messinstrumente.

- Der Wert des Parameters $m = dI/dt$ kann für verschiedene zu untersuchende Analyten, wie oben dargestellt, in einem großen Wertebereich liegen.

- Ursache dafür kann zum einen der für eine nachzuweisende Spezies geforderte Dynamikbereich sein, zum anderen ist es jedoch auch möglich, dass unterschiedliche nachzuweisende Spezies von vornherein zu stark unterschiedlichen Wertebereichen für das resultierende Messsignal führen, was wiederum einer Ausweitung des geforderten gesamten Dynamikbereiches entspricht.

- Eine elektronische Schaltung, welche die zeitliche Veränderung des Kreisstromes zwischen Anode und Kathode registriert und weiterverarbeitet, muss somit in dem entsprechenden Wertebereich sicher funktionieren.

- Die Anforderungen an den Dynamikbereich dieser Schaltung sind somit ausgesprochen hoch.

- Es ist bekannt, beim Schaltungsdesign die Nicht-Idealitäten der verwendeten Bauelemente (Rauschen, Parametervariationen) in der Form zu berücksichtigen, dass für diese Bauelemente in der Schaltung ein Arbeitspunkt gewählt wird, in dem diese Nicht-Idealitäten eine möglichst geringe Rolle spielen.

- Sofern eine Schaltung über einen großen Dynamikbereich betrieben werden soll, wird die Einhaltung eines optimalen Arbeitspunktes über alle Bereiche jedoch zunehmend schwieriger, aufwendiger und damit teurer.

- Weiterhin sind aus den Dokumenten [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] elektrische Schaltungen zur Spannungs-Offsetkompensation eines

Spannungssignals an einem Eingang eines Operationsverstärkers bekannt.

- Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, aus einem
- 5 Sensorsignal, welches einen Strom-Offset-Signalanteil und einen zeitabhängigen, d.h. über die Zeit sich verändernden, Messsignalanteil aufweist, den Messsignalanteil mit verbesserter Genauigkeit zu ermitteln.
- 10 Das Problem wird durch die elektronische Schaltung, die Sensoranordnung und das Verfahren zum Verarbeiten eines Sensorsignals mit den Merkmalen gemäß den unabhängigen Patentansprüchen gelöst.
- 15 Eine elektronische Schaltung zum Verarbeiten eines ersten Sensorsignals, welches ein Strom-Offsetsignal und ein zeitabhängiges Messsignal aufweist, oder eines zweiten Sensorsignals, welches im wesentlichen das Strom-Offsetsignal aufweist, weist einen Eingang auf, an dem das erste
- 20 Sensorsignal oder das zweite Sensorsignal anlegbar ist. Der Eingang ist mit einem ersten Signalpfad zum Ableiten des Strom-Offsetsignals sowie mit einem zweiten Signalpfad zum Ableiten des zeitabhängigen Messsignals gekoppelt.
- 25 Weiterhin ist eine Regelungseinheit vorgesehen. Die Regelungseinheit ist derart eingerichtet, dass in der elektronischen Schaltung eine Regelung erfolgt in einer Weise, dass für den Fall, dass das zweite Sensorsignal an dem Eingang der elektronischen Schaltung anliegt, das zweite
- 30 Sensorsignal im wesentlichen nur durch den ersten Signalpfad geführt wird.
- Anschaulich bedeutet dies, dass durch die von der Regelungseinheit durchgeführten Regelung ein Signalanteil,
- 35 der zu Beginn der Regelung noch durch den zweiten Signalpfad geführt wird, nach Abschluss der Regelung im wesentlichen vollständig durch den ersten Signalpfad geführt wird.

Somit wird anders ausgedrückt mit Hilfe einer geeigneten elektronischen Schaltung, der Regelungseinheit, das erste Sensorsignal registriert und der vollständige Abfluss in den dafür vorgesehenen Offsetkanal, d.h. den ersten Signalpfad
5 erzwingen.

Da das erste Sensorsignal im wesentlichen nur aus dem Strom-Offsetanteil des Sensorsignal, d.h. beispielsweise dem
10 Offsetstrom besteht, wird durch die Regelungseinheit gewährleistet, dass der gesamte Offsetstrom in den ersten Signalpfad, der in dem Fall eines Offsetstroms einen ersten Strompfad darstellt, geführt wird.

15 Das erste Sensorsignal wird beispielsweise erzeugt, indem der Sensor ein Sensorsignal liefert, obwohl noch gar keine zu erfassenden Moleküle an den Sensor geführt werden. Somit repräsentiert das erste Sensorsignal anschaulich den Sensor in mit beispielsweise zu erfassenden makromolekularen
20 Biopolymeren unbelegtem Zustand.

In dem ersten Signalpfad ist ein Spannungswertspeicherelement enthalten ist, mit dem das zweite Sensorsignal gespeichert werden kann, wenn das zweite Sensorsignal an den Eingang
25 anliegt. Das Spannungswertspeicherelement dient somit anschaulich zur Speicherung im wesentlichen des Strom-Offsetanteils des Sensorsignals.

Wird das erste Sensorsignal an den Eingang angelegt, wird das
30 in dem Spannungswertspeicherelement gespeicherte zweite Sensorsignal dem Eingang zugeführt.

Da in diesem Fall dem Eingang sowohl das zweite Sensorsignal mit dem Strom-Offsetsignal und dem zeitabhängigen Messsignal,
35 als auch das erste Sensorsignal und damit im wesentlichen das Strom-Offsetsignal zugeführt sind, und mit dem Eingang, d.h. anschaulich dem Eingangs-knoten, auch der zweite Signalpfad

gekoppelt ist, ergibt sich gemäß der Kirchhoff'schen Knotenregel, dass im Wesentlichen nur das zeitabhängige Messsignal in den zweiten Signalpfad fließt.

- 5 Auf diese Weise wird eine sehr einfache und dennoch sehr genaue Strom-Offset-Kompensation des Strom-Offsetanteils des Sensorsignals erreicht.

10 Damit eignet sich die elektrische Schaltung insbesondere zum Einsatz beim Erfassen makromolekularer Biopolymere, in deren Rahmen der Strom-Offsetanteil des Sensorsignals um mehrere Größenordnungen größer sein kann als der Messsignalanteil.

15 Somit eignet sich die elektrische Schaltung insbesondere zum Einsatz in einer Sensoranordnung, vorzugsweise in einer Biosensoranordnung, beispielsweise in einem Biosensorchip, in dem sowohl der Sensor als Sensorsignalgeber als auch die elektronische Schaltung als Auswerteschaltung integriert sind.

20 Bei einem Verfahren zum Verarbeiten eines Sensorsignals, welches ein Strom-Offsetsignal und ein zeitabhängiges Messsignal aufweist, wird in einer ersten Phase ein erstes Sensorsignal an einen Eingang einer elektronischen Schaltung
25 angelegt, wobei das erste Sensorsignal im wesentlichen das Strom-Offsetsignal aufweist. Das erste Sensorsignal wird im wesentlichen in einen mit dem Eingang gekoppelten ersten Signalpfad geführt wird und dort gespeichert, vorzugsweise in einem Signalspeicherelement.

30 In einer zweiten Phase wird ein zweites Sensorsignal an den Eingang angelegt, wobei das zweite Sensorsignal das Strom-Offsetsignal sowie ein zeitabhängiges Messsignal aufweist. In der zweiten Phase wird das gespeicherte erste Sensorsignal
35 dem Eingang über den ersten Signalpfad zugeführt wird, so dass über einen mit dem Eingang gekoppelten zweiten

Signalpfad im wesentlichen das zeitabhängige Messsignal geführt wird.

- 5 Wie oben erläutert eignen sich sowohl die elektronische Schaltung als auch das Verfahren insbesondere zum Einsatz beim Erfassen makromolekularer Biopolymere.

10 Insbesondere eignet sich die Sensoranordnung zum Einsatz im oben beschriebenen Redox-Recycling-Verfahren. In diesen Fall wird der Redox-Recycling-Prozess während der zweiten Phase durchgeführt und der ermittelte Stromverlauf wird als zweites Sensorsignal der elektronischen Schaltung zugeführt, in der der Messsignalanteil, d.h. der Messstrom, von dem Offsetstrom getrennt wird.

15 Unter makromolekularen Biopolymeren sind beispielsweise Proteine oder Peptide oder auch DNA-Stränge einer jeweils vorgegebenen Sequenz zu verstehen.

20 Sollen als makromolekulare Biopolymere Proteine oder Peptide erfasst werden, so sind die Moleküle Liganden, beispielsweise Wirkstoffe mit einer möglichen Bindungsaktivität, die die zu erfassenden Proteine oder Peptide an die jeweilige Elektrode binden, auf der die entsprechenden Liganden angeordnet sind.

25 Als Liganden kommen Enzymagonisten oder Enzymantagonisten, Pharmazeutika, Zucker oder Antikörper oder irgendein Molekül in Betracht, das die Fähigkeit besitzt, Proteine oder Peptide spezifisch zu binden.

30 Werden als makromolekulare Biopolymere DNA-Stränge einer vorgegebenen Sequenz verwendet, die mittels des Biosensors erfasst werden sollen, so können mittels des Biosensors DNA-Stränge einer vorgegebenen Sequenz mit DNA-Sondenmolekülen
35 mit der zu der Sequenz der DNA-Stränge komplementären Sequenz als Moleküle auf der ersten Elektrode eines oben im

Zusammenhang mit dem Stand der Technik beschriebenen Sensors hybridisiert werden.

- Im Rahmen dieser Beschreibung ist unter einem Sondenmolekül sowohl ein Ligand als auch ein DNA-Sondenmolekül zu verstehen.

Der Haltebereich der ersten Elektrode kann mit einem Material beschichtet sein, das Sondenmoleküle immobilisieren kann.

10

Der Haltebereich der ersten Elektrode kann ferner zum Halten von Liganden ausgestaltet sein, mit denen Peptide oder Proteine gebunden werden können.

- Der Haltebereich der ersten Elektrode kann ferner zum Halten von DNA-Sondenmolekülen ausgestaltet sein, mit denen DNA-Moleküle gebunden werden können.

Der erste Haltebereich kann zumindest eines der folgenden Materialien enthalten:

20

- * Hydroxylreste,
- * Epoxidreste,
- * Aminreste,
- * Acetoxyreste,
- * Isocyanatreste,
- * Succinimidylesterreste,
- * Thiolreste,
- * Gold,
- * Silber,
- * Platin,
- * Titan.

30

Als Enzym können beispielsweise

- * α -Galactosidase,
- * β -Galactosidase,
- * β -Glucosidase,
- * α -Mannosidase,

35

- Alkaline Phosphatase,
 - Acidic Phosphatase,
 - Oligosaccharide Dehydrogenase,
 - Glucose Dehydrogenase,
 - 5 • Laccase,
 - Tyrosinase,
 - oder artverwandte Enzyme
- verwendet werden.

- 10 Es ist anzumerken, dass niedermolekulare Enzyme die höchste Umsatzeffizienz und daher auch die höchste Empfindlichkeit gewährleisten können.

- 15 In der weiteren Lösung sind somit Moleküle enthalten, die durch das Enzym gespalten werden können in ein erstes Teilmolekül mit negativer elektronischer Ladung und in ein zweites Teilmolekül mit positiver elektronischer Ladung.

- 20 Als das spaltbare Molekül im Rahmen des Redox-Recycling-Prozesses können vor allem beispielsweise

- p-Aminophenyl-hexopyranoside,
- p-Aminophenyl-phosphate,
- p-Nitrophenyl-hexopyranoside,
- p-Nitrophenyl-phosphate, oder
- 25 • geeignete Derivate von

- a) Diaminen,
- b) Catecholaminen,
- c) $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$,
- d) Ferrocen,
- 30 e) Dicarboxylsäure,
- f) Ferrocenlysin,
- g) Osmiumbipyridyl-NH, oder
- h) PEG-Ferrocen2

verwendet werden.

- 35 Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung weist die elektronische Schaltung einen Ausgang auf, an dem ein

Ausgangssignal abgreifbar ist, das im Wesentlichen dem Messsignal in dem zweiten Sensorsignal entspricht. Weiterhin ist gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung ein Schaltelement vorgesehen, mit dem der erste Signalpfad oder
5 der zweite Signalpfad unabhängig voneinander mit dem Ausgang gekoppelt werden können oder von dem Ausgang getrennt werden können.

Auf diese Weise wird es sehr einfach möglich, die beiden
10 Phasen in dem Verfahren in der elektronischen Schaltung nachzubilden, d.h. zu implementieren.

Das Spannungswertspeicherelement kann mindestens einen Kondensator aufweisen, womit eine analoge Speicherung des
15 ersten Sensorsignals in dem Speicherelement des ersten Signalpfads auf sehr einfache Weise verlässlich ermöglicht wird.

Alternativ kann das Spannungswertspeicherelement als
20 digitaler Speicher ausgestaltet sein, in dem der von einem Analog-/Digital-Wandler erzeugt digitale Wert des Strom-Offsetsignals, d.h. im Wesentlichen des ersten Stromsignals, gespeichert wird. In der zweiten Phase wird in diesem Fall der gespeicherte digitale Wert einem Digital-/Analog-Wandler
25 zugeführt, und es wird in diesem ein dem ersten Sensorssignal im Wesentlichen entsprechendes Signal erzeugt und dem Eingang zur Strom-Offsetkompensation zugeführt.

Der erste Signalpfad weist gemäß einer weiteren Ausgestaltung
30 der Erfindung eine von der Regelungseinheit gesteuerte erste Stromquelle auf, mit der der Offsetstrom in der zweiten Phase zur Strom-Offsetkompensation bereitgestellt wird.

Die Regelungseinheit kann derart eingerichtet sein, dass für
35 den Fall, dass das durch den zweiten Signalpfad geführte Signal einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet, die gesteuerte erste Stromquelle einen dem durch den zweiten

Signalpfad geführten Signal entsprechenden Strom erzeugt, der dem Eingang zugeführt werden kann.

- Auf diese Weise kann die Einhaltung eines vorgegebenen
- 5 geeigneten Dynamikbereichs gewährleistet werden, da bei Überschreiten des Schwellenwerts dieses in dem zweiten Signalpfad auftretendes Signal als Strom-Offsetsignal in dem Signalspeicherelement des ersten Signalpfades gespeichert wird und damit anschaulich ein „Rücksetzen“ des
- 10 Dynamikbereichs erreicht wird, wodurch ein fester Dynamikbereich für den Messkanal, d.h. den zweiten Signalpfad, gewährleistet wird.

- Die Regelungseinheit kann eine Spannungsquelle aufweisen. in
- 15 diesem Fall kann die erste gesteuerte Stromquelle eine von der Spannungsquelle spannungsgesteuerte Stromquelle sein.

- Die Spannungsquelle selbst kann als spannungsgesteuerte Spannungsquelle ausgestaltet sein, vorzugsweise als
- 20 differenzspannungsgesteuerte Spannungsquelle.

- Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist eine gesteuerte zweite Stromquelle in dem zweiten Signalpfad vorgesehen, welche von einer weiteren Spannungsquelle
- 25 gesteuert werden kann.

- Zwischen dem Ausgang und den Signalpfaden kann eine gesteuerte dritte Stromquelle geschaltet sein, die das Ausgangssignal erzeugt.
- 30

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Figuren dargestellt und werden im weiteren näher erläutert.

Es zeigen

35

Figur 1 eine Prinzipskizze, in der das den Ausführungsbeispielen zugrundeliegende Prinzip dargestellt ist;

5 Figuren 2a und 2b eine Skizze zweier Planarelektroden, mittels derer die Existenz zu erfassender DNA-Stränge in einem Elektrolyt (Figur 2a) bzw. deren Nichtexistenz (Figur 2b) nachgewiesen werden können;

10 Figur 3 Interdigitalelektroden gemäß dem Stand der Technik.

Figuren 4a bis 4c Skizzen eines Biosensors gemäß dem Stand der Technik, anhand derer einzelne Zustände im Rahmen des Redox-Recycling-Vorgangs erläutert werden;

15

Figur 5 ein Funktionsverlauf eines Kreisstroms im Rahmen eines Redox-Recycling-Vorgangs;

20 Figur 6 ein Diagramm, in dem der Signalverlauf in den zwei Phasen, der Strom-Offsetkompensation und der eigentlichen Messphase dargestellt ist;

25 Figur 7 eine schematische Darstellung unterschiedlicher Dynamikbereiche für das Sensorsignal für zwei verschiedene Messsituationen;

30 Figur 8 eine schematische Darstellung des „Rücksetzverfahrens“ zur Erzielung eines einheitlichen festen Dynamikbereiches für die Sensorsignale aus Figur 7;

Figur 9 ein Prinzipschaltbild einer elektronischen Schaltung gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung;

35 Figur 10 ein Schaltbild einer elektronischen Schaltung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung;

Figur 11 ein Schaltbild einer elektronischen Schaltung gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung;

5 Figur 12 ein Schaltbild einer elektronischen Schaltung gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung;

Figur 13 ein Schaltbild einer elektronischen Schaltung gemäß einem vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung; und

10 Figur 14 eine Skizze einer Sensoranordnung mit einem Sensor und einer elektronischen Schaltung, die in einer integrierten Schaltung realisiert sind.

15 Fig.14 zeigt eine Sensoranordnung 1400 mit einem Sensor 1401 und einer elektrischen Schaltung 1402, wobei der Sensor 1401 und die elektrische Schaltung 1402 in einer gemeinsamen elektrischen Schaltung in der Sensoranordnung 1400 integriert sind.

20 Der Sensor 1401 weist im Wesentlichen den Aufbau des in Fig.4a bis Fig.4c dargestellten Aufbau auf.

25 Dies bedeutet, dass der Sensor 1401 eine erste Elektrode 1403 sowie eine zweite Elektrode 1404 aufweist, die auf einem Substrat 1405 als Isolatorschicht aufgebracht sind. In das Substrat 1405 ist ferner die elektrische Schaltung 1402 eingebracht.

30 Auf der ersten Elektrode 1403 aus Gold ist ein Haltebereich, ausgestaltet als Halteschicht 1406, aufgebracht. Der Haltebereich dient zum Immobilisieren von DNA-Sondenmolekülen 1407 auf der ersten Elektrode 1403.

35 Auf der zweiten Elektrode 1404 ist kein solcher Haltebereich vorgesehen.

Fig.14 zeigt die Sensoranordnung 1400 in der Messphase, d.h. in der Phase, in der mittels der Sensoranordnung 1400 DNA-Stränge mit einer Sequenz, die komplementär ist zu der Sequenz der immobilisierten DNA-Sondenmoleküle 1407 erfasst werden sollen.

Der Sensor 1401 wird hierfür mit einer zu untersuchenden Lösung 1408, beispielsweise einem Elektrolyt, in Kontakt gebracht derart, dass in der zu untersuchenden Lösung 1408 eventuell enthaltene DNA-Stränge mit der komplementären Sequenz zu der Sequenz der DNA-Sondenmoleküle 1407 hybridisieren können.

Gemäß dem in Fig.14 dargestellten Fall sind in der zu untersuchenden Lösung 1408 die zu erfassenden DNA-Stränge 1409 enthalten und schon an den DNA-Sondenmolekülen 1407 immobilisiert.

Die DNA-Stränge 1409 in der zu untersuchenden Lösung 1408 sind mit einem Enzym 1410 markiert, mit welchem Enzym 1410 es möglich ist im Weiteren beschriebene Moleküle in Teilmoleküle zu spalten.

Als Enzym 1410 wird eines der oben genannten Enzyme verwendet.

Üblicherweise ist eine erheblich größere Anzahl von DNA-Sondenmolekülen 1407 vorgesehen, als zu ermittelnde DNA-Stränge 1409 in der zu untersuchenden Lösung 1408 enthalten sind.

Nachdem die in der zu untersuchenden Lösung 1408 eventuell enthaltenen, mit dem Enzym 1410 mit den immobilisierten DNA-Sondenmolekülen 1407 hybridisiert sind, erfolgt eine Spülung des Sensors 1401, der gemäß diesem Ausführungsbeispiel als Biosensor fungiert, wodurch die nicht hybridisierten DNA-

Stränge entfernt werden und der Sensor 1401 von der zu untersuchenden Lösung 1408 gereinigt wird.

- 5 Dieser zur Spülung verwendeten Spüllösung oder einer in einer weiteren Phase eigens zugeführten weiteren Lösung wird eine elektronisch ungeladene Substanz beigegeben, die Moleküle 1411 enthält, die durch das Enzym 1410 an dem hybridisierten DNA-Strängen 1409 gespalten werden können in ein erstes Teilmolekül 1412 mit einer negativen elektrischen Ladung und
10 in ein zweites Teilmolekül (nicht dargestellt) mit einer positiven elektrischen Ladung.

- Die aus den durch das Enzym 1410 spaltbaren Moleküle 1411 erzeugten ersten Teilmoleküle 1412, die eine negative
15 elektrische Ladung aufweisen, werden, wie in Fig.14 gezeigt ist, zu der positiv geladenen Anode, d.h. zu der ersten Elektrode 1403 angezogen, wie durch den Pfeil 1413 symbolisiert ist.

- 20 Die negativ geladenen ersten Teilmoleküle 1412 werden an der ersten Elektrode 1403, die als Anode ein positives elektrisches Potential aufweist, oxidiert und werden als oxidierte, elektrisch positiv geladene Teilmoleküle 1414 an die negativ geladene Kathode, d.h. die zweite Elektrode 1404
25 bewegt, d.h. von dieser angezogen, an welcher zweiten Elektrode 1404 sie wiederum reduziert werden. Die reduzierten Teilmoleküle 1415 werden wiederum zu der ersten Elektrode 1403 bewegt, d.h. zu der Anode.

- 30 Auf diese Weise wird ein elektrischer Kreisstrom generiert, der proportional ist zu der Anzahl der jeweils durch die Enzyme 1410 erzeugten elektrischen Ladungsträger.

- Wie oben beschrieben wurde, ist der elektronische Parameter,
35 der bei dieser Methode ausgewertet wird, die Änderung des elektrischen Stroms $i = \frac{dI}{dt}$ als Funktion der Zeit t , wie dies in dem Diagramm 500 in Fig.5 schematisch dargestellt ist.

Der erzeugte Messstrom wird als Sensorsignal 1416 von der zweiten Elektrode 1404 der elektronischen Schaltung 1402, wie sie im Weiteren näher erläutert wird, als zweites
5 Sensorsignal in der eigentlichen Messphase zugeführt.

Die elektrische Schaltung 1402 trennt, wie im Weiteren noch detailliert erläutert wird, den Offsetstrom von dem eigentlichen Messstrom, d.h. von dem zeitlich sich
10 verändernden Messsignal, welches als Ausgangssignal 1417 an einem Ausgang 1418 der elektronischen Schaltung 1402 bereitgestellt wird.

Zur weiteren Veranschaulichung zeigt Fig.1 eine Prinzipskizze
15 100 des den weiteren Ausführungsbeispielen der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips.

In Fig.1 ist in der Prinzipskizze 100 ein erstes Diagramm 101 gezeigt, in dem der Verlauf des von dem Sensor 1401 erzeugten
20 Sensorsignals 1416 während des Redox-Recycling-Vorgangs dargestellt ist. Der Verlauf des Stroms I 102 über die Zeit t 103 ergibt einen charakteristischen Sensorsignalverlauf 104, wie in dem ersten Diagramm 101 dargestellt ist.

25 Dieses zweite Sensorsignal 104 wird über einen Sensorkanal 105, in Fig.14 beispielsweise über eine elektrische Leitung 1419, von der zweiten Elektrode 1404 an einen Eingang 1420 der elektrischen Schaltung 1402 zugeführt.

30 Anschaulich kann das Prinzip darin gesehen werden, dass das einen Strom-Offsetanteil und einen Messsignalanteil enthaltende Sensorsignal 104, welches der elektronischen Schaltung 1402 über den Sensorkanal 105 zugeführt wird, in einen Strom-Offsetanteil und einen Messsignalanteil
35 aufgeteilt wird, wobei der Strom-Offsetanteil als Offsetstrom über einen Offsetkanal 106 geführt wird und der Messsignalanteil als eigentlicher Messstrom über einen

Messkanal 107, d.h. es erfolgt eine Aufteilung des zweiten Sensorsignals 104, 1416 an einem Knoten 108.

Ein erster Teil ist ein zeitunabhängiges Signal, der
5 Offsetstrom 109, dessen Verlauf in einem zweiten Diagramm 110 in Fig.1 als Verlauf des Stroms I 111 als Funktion der Zeit t 112 dargestellt ist. Unter einem zeitunabhängigen Signal ist im Weiteren ein Signal zu verstehen, welches zeitlich nicht
10 veränderlich ist oder dessen Signalwert zu einem vorgegebenen Zeitpunkt ermittelt wird und der ermittelte Signalwert für eine vorgegebene Zeitdauer als ein konstanter Signalwert verwendet wird.

Über den Messkanal 107 wird der zeitabhängige Anteil des
15 zweiten Sensorsignals 1416 als ein zweiter Teil geführt, d.h. der Messstrom, der über den Messkanal 107 geführt wird, ist ein zeitlich sich verändernder Stromverlauf, im Bereich des Redox-Recycling-Vorgangs ein linear sich über die Zeit t 113 verändernder Strom I 114, wie er als Messstromverlauf 115 in
20 einem dritten Diagramm 116 in Fig.1 dargestellt ist.

Somit wird anschaulich ein erster Signalpfad als Strompfad zum Abführen des Offsetstroms verwendet, während in einem
25 zweiten Signalpfad, d.h. in einem zweiten Strompfad, das verbleibende Differenzsignal abgeleitet wird und als Messstrom weiterverarbeitet wird.

Gemäß den Ausführungsbeispielen der Erfindung wird der
30 gesamte Messvorgang in zwei Phasen aufgeteilt, wie sie in Fig.6 in einem Zeitdiagramm 600 dargestellt sind.

Das Zeitdiagramm 600 zeigt den Verlauf eines Sensorstroms I_{Sensor} 601 über die Zeit t 607, der sich ergibt als Summe
des Offsetstroms I_{Offset} und des Messstroms I_{Mess} , wobei der
35 Offsetstrom I_{Offset} im Wesentlichen zeitunabhängig und der Messstrom I_{Mess} zeitabhängig ist.

In einer ersten Phase 602 erfolgt eine Strom-Offsetkompensation des Offsetstroms I_{offset} .

Die erste Phase 602 dauert von einem ersten Zeitpunkt $t = 0$ bis zu einem Umschaltzeitpunkt t^* 603, zu dem die eigentliche Messphase 604 zur Ermittlung des zeitabhängigen Verlaufs des Messstroms 115 beginnt.

In der ersten Phase 602 wird von dem Sensor 1401 ein elektrischer Strom erzeugt, dessen zeitlicher Verlauf noch keine auswertbare Information über das jeweils nachzuweisende makromolekulare Biopolymer, beispielsweise den nachzuweisenden DNA-Strang enthält.

Dies bedeutet, dass in der ersten Phase 602 noch kein Redox-Recycling-Vorgang gestartet wird bzw. nur ein Einschwingvorgang des Redox-Recycling-Vorgang durchgeführt wird.

Mit Hilfe der im Weiteren im Detail erläuterten elektronischen Schaltung 1402 wird der von dem Sensor 1401 erzeugte elektrische Strom als erstes Sensorsignal registriert und es wird auf eine im Weiteren im Detail erläuterte Weise ein im Wesentlichen vollständiger Abfluss des ersten Sensorsignals in den dafür vorgesehenen Offsetkanal 106 mittels einer geeigneten Regelung "erzwungen".

Das erste Sensorsignal weist im Wesentlichen ausschließlich den Strom-Offsetanteil, d.h. den Offsetstrom I_{offset} auf, welcher von dem Sensor 1401 generiert wird.

Nach erfolgter Strom-Offsetkompensation in der ersten Phase 602 wird das oben beschriebene Redox-Recycling-Verfahren gestartet, in Fig.6 symbolisiert durch einen Pfeil 605.

Nach dem Beginn des Redox-Recycling-Verfahrens stellt sich nach einer Einlaufphase 606 der linear mit der Zeit t 607 ansteigende elektrische Strom ein.

- 5 Zu diesem Zeitpunkt wird der Zustand des Offsetkanals 106 "eingefroren", d.h. der Wert des Offsetstroms I_{offset} wird in der elektronischen Schaltung 1402, wie im Weiteren noch detailliert erläutert wird, in geeigneter Weise gespeichert.
- 10 In der zweiten Phase 604, der eigentlichen Messphase, in der eine Erfassung makromolekularer Biopolymere stattfindet, wird jeder nach dem Ende der Strom-Offsetkompensation, d.h. der ersten Phase 602, durch das Redox-Recycling-Verfahren
- 15 generierte zusätzliche Strombeitrag in den Messkanal 107 geführt und kann dort ohne den üblicherweise erheblich störenden Strom-Offsetanteil, d.h. ohne den Offsetstrom I_{offset} weiterverarbeitet werden.

- Ein erheblicher Vorteil bei der gemäß diesem
- 20 Ausführungsbeispiel dargestellten On-Chip-Lösung, bei der sowohl der Sensor 1401 als auch die elektronische Schaltung 1402 in der Sensorenordnung 1400 in einem Chip integriert realisiert sind, ist darin zu sehen, dass bereits unmittelbar an dem Sensor 1401 der interessierende Signalanteil, d.h. der
- 25 Messstrom I_{15} aus dem erzeugten zweiten Sensorsignal herausgefiltert werden kann.

- Eine Verstärkung dieses Signalanteils, d.h. des Messstroms, kann somit unabhängig von den Einschränkungen gemäß dem Stand
- 30 der Technik, die sich aus dem sehr großen Strom-Offsetanteil ergeben würden, in dem Messkanal 107 erfolgen.

- Gemäß den Ausführungsbeispielen ist es vorgesehen, mit Hilfe des Offsetkanals 106 den Messkanal 107 wiederholt rücksetzen
- 35 zu können, d.h. auf einen vorgegebenen Wert, um die den Offsetkanal 106 wieder neu zu initialisieren.

- Wie oben dargestellt worden ist, kann der in Fig.7 dargestellte Unterschied im Dynamikbereich zweier Sensorsignale 701, 702, wie er in dem Diagramm 700 dargestellt ist, problematisch sein für die gewünschte
- 5 Sensorsignalauswertung, d.h. beim Erfassen des Messstroms aus dem Sensorstrom 703 I_{Sensor} als Funktion der Zeit t 704.

- Wie oben dargestellt wurde, ergeben sich bei unterschiedlichen DNA-Sequenzen der zu erfassenden DNA-
- 10 Stränge oftmals erheblich unterschiedliche Dynamikbereiche, beispielsweise für das erste Signal I_1 702 ein erster Dynamikbereich 705, sowie für ein zweites Signal I_2 ein zweiter Dynamikbereich 706.
- 15 Gemäß dieser Ausgestaltung der Erfindung ist es vorgesehen, während des Redox-Recycling-Verfahrens bei Überschreiten eines vorgegebenen Schwellenwerts, d.h. einem vorgegebenen Schwellenstrom I_g 801, wie in einem Diagramm 800 in Fig.8 dargestellt ist, in dem Messkanal 107 zu erzwingen, dass der
- 20 durch den Messkanal 107 jeweils fließende Messstrom I_{Mess} 802 als Funktion der Zeit t 803 aufgrund des Überschreitens des Schwellenwerts I_g 801 vollständig in den Offsetkanal 106 abfließt und danach als neuer Offsetwert für die Strom-Offsetkompensation als neuer Offsetstrom I_{Offset}
- 25 abgespeichert wird.

- Bei dieser Vorgehensweise wird das in Fig.8 dargestellte Rücksetzen gewährleistet und damit ein sägezahnförmiger Verlauf des jeweiligen Stromsignals 701, 702 in dem Messkanal
- 30 107 erzeugt.

Auf diese Weise wird ein fester, durch den Schwellenstrom I_g 801 definierter Dynamikbereich 804 vorgegeben.

Fig.9 zeigt ein Prinzipschaltbild einer Sensoranordnung 900 gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung mit weiteren Details.

- 5 In Fig.9 sind der Sensor 901 sowie die elektronische Schaltung 902 dargestellt.

Die elektronische Schaltung 902 ist gemäß diesem Ausführungsbeispiel aufgeteilt in einen Regelungsteil 903 und
10 einen Ausgangsteil 904.

Der Sensor 901 ist über dessen Ausgang 905 und eine elektrische Leitung 906 mit einem Eingang 907 der elektronischen Schaltung 902 elektrisch gekoppelt.

15 Über die elektrische Kopplung wird das jeweilige Sensorsignal, das oben beschriebene erste Sensorsignal oder das zweite Sensorsignal als Sensorstrom I_{Sensor} der elektronischen Schaltung 902, insbesondere einem ersten Knoten 908 zugeführt.

Der erste Knoten 908 ist mit dem Eingang 907 der elektronischen Schaltung 902 gekoppelt, welche elektrische Verbindung den Sensorkanal 909 bildet, sowie mit dem
25 Offsetkanal 910 und dem Messkanal 911.

Idealisiert ist der Stromfluss des Sensorstroms I_{Sensor} , des Offsetstroms I_{Offset} sowie des Messstroms I_{Mess} in Fig.9 dargestellt.

30 Weiterhin sind als Ausgangssignale ein Ausgangsstrom I_{Out} sowie eine Ausgangsspannung V_{Out} dargestellt.

Die elektronische Schaltung 902 weist in ihrem Regelungsteil
35 903 eine differenzspannungsgesteuerte Spannungsquelle 912 auf, sowie eine erste spannungsgesteuerte Stromquelle 913,

eine zweite spannungsgesteuerte Stromquelle 914 und eine dritte spannungsgesteuerte Stromquelle 915.

Weiterhin ist ein Spannungswertspeicher 916 vorgesehen.

5

Ein erster Schalter 917 ist in den Offsetkanal, d.h. in den ersten Strompfad 910 eingebracht sowie ein zweiter Schalter 918 in den Masskanal 911, d.h. in den zweiten Strompfad.

- 10 Die beiden Schalter 917, 918 werden von einer Steuereinheit 919 angesteuert derart, dass sie unabhängig voneinander eingeschaltet oder ausgeschaltet werden können.

- 15 Der Regelungsteil 903 kann in Abhängigkeit von der durch die Steuereinheit 919 kontrollierten Schalterstellungen der Schalter 917, 918 in zwei Betriebsmodi betrieben werden, die im Weiteren noch näher erläutert werden.

- 20 Die differenzspannungsgesteuerte Spannungsquelle 912 ist über ihren ersten Eingang 937 mit einer eine Bias-Spannung V_{bias} bereitstellende Spannungsquelle 920 gekoppelt und darüber mit dem Massepotential.

- 25 Ein zweiter Eingang 936 der differenzspannungsgesteuerten Spannungsquelle 912 ist mit dem ersten Knoten 908 der elektronischen Schaltung 902 gekoppelt.

- 30 Ein erster Anschluss 921 der ersten gesteuerten Stromquelle 913 ist mit dem ersten Knoten 908 gekoppelt und ein zweiter Anschluss 922 der ersten spannungsgesteuerten Stromquelle 913 ist mit dem Spannungswertspeicher 916 über dessen ersten Anschluss 923 gekoppelt.

- 35 Ein zweiter Anschluss 924 des Spannungswertspeichers 916 ist mit einem ersten Anschluss 925 des ersten Schalters 917 gekoppelt und ein zweiter Anschluss 926 des ersten Schalters 917 ist mit einem zweiten Knoten 927 gekoppelt, der wiederum

mit einem ersten Anschluss 928 der zweiten spannungsgesteuerten Stromquelle 914 gekoppelt ist.

- Ein zweiter Anschluss 929 der zweiten spannungsgesteuerten Stromquelle 914 ist ferner mit einem ersten Anschluss 930 des zweiten Schalters 918 verbunden, dessen zweiter Anschluss 931 mit dem ersten Knoten 908 verbunden ist, womit der Messkanal, d.h. der zweite Strompfad gebildet wird.
- 10 Weiterhin ist der Ausgang 932 der differenzspannungsgesteuerten Spannungsquelle 912 mit dem zweiten Knoten 927 gekoppelt sowie mit einem ersten Anschluss 933 der dritten spannungsgesteuerten Stromquelle 915, deren zweiter Anschluss 934 mit dem Ausgang 935 der elektronischen
- 15 Schaltung 902 in dem Ausgangsteil 904 gekoppelt ist.

In einem ersten Betriebsmodus ist die Schalterstellung des ersten Schalters 917 geschlossen und der zweite Schalter 918 ist offen.

- 20 In diesem Zustand bewirkt die elektronische Schaltung 902 die in der ersten Phase 602, d.h. in der Phase der Strom-Offsetkompensation beschriebene Kompensation des Offsetstroms I_{offset} , der im Wesentlichen durch das erste Sensorsignal,
- 25 wie oben erläutert, gebildet wird.

- In anderen Worten ausgedrückt bedeutet dies, dass der an der zweiten Elektrode 1404 abgegriffene Sensorstrom I_{Sensor} in der ersten Phase vollständig in den Offsetkanal 106, 910
- 30 geführt wird.

Realisiert wird dieser Zustand mit einem Regelkreis, der aus der differenzspannungsgesteuerten Spannungsquelle 912 und der ersten spannungsgesteuerten Stromquelle 913 gebildet wird.

Mit Hilfe des Spannungswertspeichers 916 wird der zu der ersten spannungsgesteuerten Stromquelle 913 korrespondierende Eingangsspannungswert gespeichert, d.h. gesichert.

- 5 In Fig.9 ist der Spannungswertspeicher 16 als ein Analogespeicher realisiert, symbolisiert mittels einer Kapazität 938.

- Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass die
10 Abspeicherung des entsprechenden Spannungswerts und damit des Offsetstroms I_{offset} auch digital erfolgen kann.

- Der jeweilige spezifische Spannungswert kann beispielsweise
alternativ mittels eines Analog-/Digital-Konverters
15 umgewandelt werden, digital gespeichert werden und mit einem Digital-/Analog-Wandler in ein analoges Spannungssignal bzw. das korrespondierende Stromsignal, das wiederum im Wesentlichen dem Offsetstrom I_{offset} entspricht, zurückgewandelt werden.

- 20 In einem zweiten Betriebsmodus der in Fig.9 dargestellten elektronischen Schaltung 902 ist der erste Schalter 917 geöffnet und der zweite Schalter 918 geschlossen.

- 25 In diesem Zustand bewirkt die elektronische Schaltung 902 eine Aufspaltung des an dem Sensor 901 abgegriffenen Sensorstroms I_{sensor} in die beiden Stromanteile des Offsetstroms I_{offset} und des Messstroms I_{mess} .

- 30 Der Wert des Offsetstroms I_{offset} wird in diesem Zusammenhang aus dem in dem Spannungswertspeicher 916 zum Umschaltzeitpunkt $t^* 603$ (vgl. Fig.6) gespeicherten Spannungswert bestimmt.

- 35 In dem Messkanal 107 fließt entsprechend der Knotenregel gemäß Kirchhoff der folgende elektrische Strom:

$$I_{\text{Mess}} = I_{\text{Sensor}} - I_{\text{Offset}} \quad (1)$$

Der Messkanal 911 ist Bestandteil des Regelkreises, der aus der differenzspannungsgesteuerten Spannungsquelle 912 und der zweiten spannungsgesteuerten Stromquelle 914 gebildet wird.

Der Spannungswert der Ausgangsspannung V_{Out} und des Messstroms I_{Mess} sind somit über die Charakteristik der zweiten spannungsgesteuerten Stromquelle 914 miteinander verknüpft.

Werden die Charakteristika der zweiten spannungsgesteuerten Stromquelle 914 und der dritten spannungsgesteuerten Stromquelle 915 im Wesentlichen identisch zueinander realisiert bzw. werden zwei identische spannungsgesteuerte Stromquellen 914, 915 verwendet, so wird in dem Ausgangsteil 904 der elektronischen Schaltung 902 der Spannungswert der Ausgangsspannung V_{Out} derart in den Ausgangsstrom I_{Out} umgewandelt, dass gilt:

$$I_{\text{Out}} = I_{\text{Mess}} \quad (2)$$

Der Ausgangsstrom I_{Out} enthält somit im Wesentlichen nur das Nutzsignal des Sensors 901, d.h. den zeitabhängigen Messstrom I_{Mess} , der das zeitabhängige Verhalten während des Redox-Recycling-Vorgangs beschreibt und somit den Rückschluss auf die entsprechende Hybridisierung der DNA-Stränge mit den DNA-Sondenmolekülen 1407 auf dem Sensor 901 repräsentiert.

Die Bias-Spannungsquelle 920 hat insbesondere folgende, im Weiteren näher erläuterte Funktion.

Sobald einer der oben beschriebenen Regelkreise geschlossen ist, stellt sich an dem ersten Knoten 908 bzw. an einer Kapazität dieses Knotens, symbolisiert durch einen Kondensator C_{Sen} 939 der Spannungswert der Bias-Spannung

Vbias ein und die zweite Elektrode 1404 erhält damit das für das Redox-Recycling-Verfahren benötigte elektrische Potential.

- 5 Ein Problem kann sich beim Umschalten zwischen den beiden oben dargestellten Betriebsmodi ergeben, wenn keiner der beiden Schalter 917, 918 geschlossen ist.

- Die Elektrodenspannung an der zweiten Elektrode 1404 des
10 Sensors 1401 kann in diesem Fall grundsätzlich von dem gewünschten Spannungswert wegdriften.

- Zur Vermeidung eines solchen Problems ist es sinnvoll, ein geeignetes Timing für den Umschaltvorgang der Schalter 917,
15 918 vorzusehen oder zusätzliche Schaltungsmaßnahmen zu ergreifen, wie sie bei den weiter unten beschriebenen detaillierten Ausführungsbeispielen der elektrischen Schaltung 902 vorgesehen sind.

- 20 Fig.10 zeigt eine elektronische Schaltung 1000 gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung.

- Gleiche Strukturelemente mit gleicher Funktionalität der in Fig.9 im Prinzip dargestellten elektronischen Schaltung 902
25 und des Sensors 901 werden bei der Sensoranordnung 1000 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel mit gleichen Bezugszeichen versehen.

- Die elektronische Schaltung 1001 weist als
30 differenzspannungsgesteuerte Spannungsquelle einen Operationsverstärker 1002 auf, dessen invertierender Eingang (negativer Eingang) 1003 mit dem ersten Knoten 908 und dessen nicht-invertierender Eingang (positiver Eingang) 1004 mit der Bias-Spannungsquelle 920 gekoppelt ist.

- 35 Die spannungsgesteuerten Stromquellen der elektronischen Schaltung 902 sind gemäß diesem Ausführungsbeispiel sowie der

weiteren Ausführungsbeispiele realisiert mittels PMOS-Transistoren, die erste spannungsgesteuerte Stromquelle 913 mittels eines ersten Transistors 1005, die zweite spannungsgesteuerte Stromquelle 914 mittels eines zweiten Transistors 1006 sowie die dritte spannungsgesteuerte Stromquelle 915 mittels eines dritten Transistors 1007.

Alternativ können selbstverständlich andere Arten von Transistoren, beispielsweise CMOS-Transistoren, BiCMOS-Transistoren, Bipolartransistoren, etc. eingesetzt werden.

Optional können die in Klammern dargestellten zusätzlichen, mit den jeweiligen Transistoren 1005, 1006, 1007 jeweils in Serie geschalteten weiteren PMOS-Transistoren 1008, 1009, 1010 vorgesehen sein, wobei die weiteren Transistoren 1008, 1009, 1010 als Kaskade dienen und mit einer von einer Kaskaden-Spannungsquelle 1011 bereitgestellten Kaskaden-Spannung V_{kask} geschaltet sind.

Durch die weiteren Transistoren 1008, 1009, 1010 wird die Stromquellencharakteristik der Transistoren 1005, 1006, 1007 verbessert. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass der Ausgangswiderstand der spannungsgesteuerten Stromquellen erhöht wird.

In allen Ausführungsbeispielen, wie sie in Fig.10, Fig.11, Fig.12, Fig.13 dargestellt sind, ist jeweils der Drain-Anschluss der Transistoren 1005, 1006, 1007 miteinander und mit dem Ausgang 935 der elektronischen Schaltung 1001, 1101, 1201, 1301 verbunden.

Die Funktion der elektronischen Schaltung 1001 und somit der Sensoranordnung 1000 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel wird im Weiteren anhand einiger Rechnungen analytisch beschrieben.

Mit A1 wird die Open-Loop-Verstärkung des Operationsverstärkers 1002 bezeichnet.

- 5 Solange durch eine Rückkopplung gewährleistet wird, dass der Operationsverstärker 1002 nicht in seinem Grenzbereich betrieben wird, gilt:

$$V_{Out} = A1 (V_+ - V_-); \quad (3)$$

10 $V_{Out} = A1 (V_{bias} - V_-); \quad (4)$

$$V_- = V_{bias} - V_{Out} / A1; \quad (5)$$

15 $A1 \rightarrow \infty : \Rightarrow V_- = V_{bias}. \quad (6)$

- 20 Unabhängig von der Betriebsart des Regelungsteils 903, gebildet durch die entsprechenden Transistoren sowie die Regelsteuereinheit 919 und den Operationsverstärker 1002 stellt sich somit bei Existenz einer Rückkopplung des Operationsverstärkerausgangs 1012, gemäß diesem Ausführungsbeispiels über den ersten Transistor 1005 oder den zweiten Transistor 1006 auf seinen invertierenden Eingang 1003, an der zweiten Elektrode 1404 des Sensors 1401, 901, der gewünschte Bias-Spannungswert V_{bias} ein, sobald die Open-
25 Loop-Verstärkung A1 ausreichend groß ist.

In den folgenden Berechnungen werden die oben beschriebenen zwei Betriebsmodi unterschieden.

- 30 In dem ersten Betriebsmodus der Strom-Offsetkompensation, d.h. während der ersten Phase, ist der erste Schalter 917 geschlossen und der zweite Schalter 918 ist geöffnet.

- Unter Verwendung eines einfachen Transistormodells für den Sättigungsfall, wie er beispielsweise in [9] beschrieben ist, lässt sich der Offsetstrom I_{offset} durch den ersten Transistor 1005 gemäß folgender Vorschrift beschreiben:

$$I_{\text{Offset}} = k_1 (V_{\text{dd}} - V_{\text{Out}} - |V_{\text{thp1}}|)^2, \quad (7)$$

wobei mit

- 5 • V_{dd} die Versorgungsspannung,
- V_{thp1} die Einsatzspannung des ersten Transistors 1005,
- k_1 eine technologiespezifische und von der Transistorgeometrie abhängige Konstante für den ersten Transistor 1005,
- 10 bezeichnet wird.

Wird die obige Vorschrift (7) nach der Ausgangsspannung V_{Out} aufgelöst, so erhält man einen Zusammenhang zwischen dem in dem Spannungswertspeicher 916 gespeicherten Spannungswert V_{Speicher} und dem in dem Offsetkanal 910 abgeführten Strom I_{Offset} gemäß folgender Vorschrift:

$$V_{\text{Speicher}} = V_{\text{dd}} - |V_{\text{thp1}}| - \sqrt{\frac{I_{\text{Offset}}}{k_1}}. \quad (8)$$

- 20 Gemäß dem zweiten Betriebsmodus, in dem der erste Schalter 917 geöffnet ist und der zweite Schalter 918 geschlossen ist, werden die Verhältnisse an dem zweiten Transistor 1006 mit dem gleichen, oben dargestellten Transistormodell beschrieben und es ergibt sich:

$$I_{\text{mess}} = I_{\text{Sen}} - I_{\text{Offset}} = k_2 \cdot (V_{\text{dd}} - V_{\text{Out}} - |V_{\text{thp2}}|)^2 \quad (9)$$

$$\Rightarrow V_{\text{Out}} = V_{\text{dd}} - |V_{\text{thp2}}| - \sqrt{\frac{I_{\text{Sen}} - I_{\text{Offset}}}{k_2}}$$

wobei mit V_{thp2} die Einsatzspannung des zweiten Transistors 1006 bezeichnet wird.

Ferner ergibt sich in dem Ausgangsteil 904 der elektronischen Schaltung 1001:

$$\begin{aligned}
 I_{\text{Out}} &= k_3(V_{\text{dd}} - V_{\text{Out}} - |V_{\text{thp3}}|)^2 \\
 &= k_3 \left(V_{\text{dd}} - V_{\text{dd}} + |V_{\text{thp2}}| + \sqrt{\frac{I_{\text{Sen}} - I_{\text{Offset}}}{k_2}} - |V_{\text{thp3}}| \right)^2,
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

wobei mit V_{thp3} die Einsatzspannung des dritten Transistors 1007 bezeichnet wird.

10 Unter der Voraussetzung, dass gilt:

$$V_{\text{thp2}} = V_{\text{thp3}}, \tag{11}$$

ergibt sich:

$$15 \quad I_{\text{Out}} = \frac{k_3}{k_2} \cdot (I_{\text{Sen}} - I_{\text{Offset}}). \tag{12}$$

Da der Sensorstrom I_{Sensor} gemäß Fig.5 sich ergibt gemäß folgender Vorschrift:

$$20 \quad I_{\text{Sensor}} = I_{\text{Offset}} + m \cdot t, \tag{13}$$

ergibt sich:

$$25 \quad I_{\text{Out}} = \frac{k_3}{k_2} \cdot m \cdot t. \tag{14}$$

Der Ausgangsstrom I_{Out} enthält den für die Analytik des Redox-Recycling-Verfahrens charakteristischen Parameter m , der den entsprechenden Informationsgehalt hinsichtlich des zu erfassenden DNA-Strangs in der zu untersuchenden Lösung enthält.

30

Der Vorfaktor $\frac{k_3}{k_2}$ kann durch die Geometrie des zweiten Transistors 1006 und des dritten Transistors 1007 von dem Schaltungsdesigner entsprechend eingestellt und damit
5 vorgegeben werden.

Der Vorfaktor $\frac{k_3}{k_2}$ kann damit beispielsweise auch als Verstärkungsfaktor verwendet werden.

- 10 **Fig.11** zeigt eine Sensoranordnung 1100 gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung.

Gleiche Strukturelemente mit gleicher Funktionalität der in **Fig.9** und **Fig.10** dargestellten elektronischen Schaltung 902 und des Sensors 901 werden bei der Sensoranordnung 1100 gemäß
15 dem zweiten Ausführungsbeispiel mit gleichen Bezugszeichen versehen.

- Die elektronische Schaltung 1101 gemäß dem zweiten
20 Ausführungsbeispiel unterscheidet sich von der elektronischen Schaltung 1001 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel insbesondere durch einen zusätzlichen Operationsverstärker, im Weiteren als zweiter Operationsverstärker 1102 bezeichnet, dessen invertierender Eingang 1103 mit dem ersten Knoten 908
25 und dessen nicht invertierender Eingang 1104 mit der Bias-Spannungsquelle 920 gekoppelt ist.

- Weiterhin ist in dem Rückkopplungszweig 1105 des zweiten Operationsverstärkers 1102 ein elektrischer Widerstand 1106
30 vorgesehen.

- Der Ausgang 1107 des zweiten Operationsverstärkers ist mit dem nicht-invertierenden Eingang 1108 des ersten Operationsverstärkers 1109 gekoppelt und der nicht-
35 invertierende Eingang 1104 des zweiten Operationsverstärkers

1102 ist mit dem invertierenden Eingang 1110 des ersten Operationsverstärkers 1109 gekoppelt.

Der Ausgang 1111 des ersten Operationsverstärkers 1109 ist wiederum mit den Gate-Anschlüssen des zweiten Transistors 1006 und des dritten Transistors 1007 gekoppelt.

Mittels des zusätzlichen zweiten Operationsverstärkers 1102 und dem Rückkopplungswiderstand 1106 wird erreicht, dass unabhängig von der Position der Schalter 917, 918 die zweite Elektrode 1404 des Sensors 1401, 905 mit der benötigten gewünschten Bias-Spannung V_{bias} beschaltet ist, d.h. dass folgende Vorschriften gelten:

$$V_{1Out} = A1 (V_{1+} - V_{1-}); \quad (15)$$

$$V_{1Out} = A1 (V_{bias} - V_{1-}); \quad (16)$$

$$\Rightarrow V_{1-} = V_{bias} - V_{1Out} / A1; \quad (17)$$

$$A1 \rightarrow \infty \Rightarrow V_{-} = V_{bias}. \quad (18)$$

Die elektronische Schaltung 1101 funktioniert darüber hinaus genauso wie die elektronische Schaltung 1001 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel, sobald der Strom I_R durch den Rückkopplungswiderstand 1106 verschwindet.

Zur Berechnung des Spannungsabfalls über den Rückkopplungswiderstand 1106 muss die Spannung V_{1+} an dem nicht-invertierenden Eingang 1110 des ersten Operationsverstärkers 1109 bekannt sein.

- Sobald der Gesamtregelkreis mit dem ersten Operationsverstärker 1109 durch Schließen einer der beiden Schalter 917, 918 rückgekoppelt ist und der Ausgang, d.h. die Ausgangsspannung V_{Out} nicht in den Sättigungsbereich der
- 5 Operationsverstärker 1102, 1109 gerät, gelten folgende Vorschriften:

$$V_{Out} = A3 (V_{3+} - V_{3-}); \quad (19)$$

10 $V_{Out} = A3 (V_{3+} - V_{Bias}); \quad (20)$

$$\Rightarrow V_{3+} = V_{Bias} + V_{Out} / A3; \quad (21)$$

$$A3 \rightarrow \infty \Rightarrow V_{3+} = V_{Bias}. \quad (22)$$

15

- Der Abfall der elektrischen Spannung über dem Rückkopplungswiderstand 1106 ist somit gleich Null und folglich ist auch der Strom I_p durch den Rückkopplungswiderstand 1106 gleich Null, wie für die
- 20 Funktion der elektronischen Schaltung 1101 gemäß dem zweiten Ausführungsbeispiel erforderlich, wenn einer der Schalter 917, 918 in geschlossenem Zustand ist.

- Gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel und dem zweiten
- 25 Ausführungsbeispiel kommt die interessierende Größe des Stromgradientenanstiegs m linear in der Vorschrift zur Ermittlung des Ausgangsstroms I_{Out} vor aber nicht-linear in der Vorschrift zur Ermittlung der Ausgangsspannung V_{Out} .

- 30 Gemäß dem im Folgenden beschriebenen dritten Ausführungsbeispiel und dem im Folgenden beschriebenen vierten Ausführungsbeispiel ist der Stromgradientenanstieg m in beiden Ausgangsgrößen I_{Out} und V_{Out} in linearer Form enthalten.

35

Bei der Berechnung der Funktion der in Fig.12 dargestellten elektronischen Schaltung 1201 werden wiederum die Betriebsmodi der Offsetkompensation und der eigentlichen Messphase unterschieden.

5

Fig.12 zeigt eine Sensoranordnung 1200 gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung.

10 Gleiche Strukturelemente mit gleicher Funktionalität der in Fig.9, Fig.10 und Fig.11 dargestellten elektronischen Schaltung 902 und des Sensors 901 werden bei der Sensoranordnung 1200 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel mit gleichen Bezugszeichen versehen.

15 Die elektronische Schaltung 1201 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel weist einen dritten Operationsverstärker 1202, einen vierten Operationsverstärker 1203 sowie einen fünften Operationsverstärker 1204 auf.

20 Der invertierende Eingang 1205 des dritten Operationsverstärkers ist mit dem ersten Knoten 908 gekoppelt und der nicht-invertierende Eingang 1206 ist mit der Bias-Spannungsquelle 929 gekoppelt sowie mit dem invertierenden Eingang 1207 des fünften Operationsverstärkers 1204.

25

Weiterhin ist der Ausgang 1203 des dritten Operationsverstärkers 1202 über den ersten elektrischen Widerstand 1209 zu dem ersten Knoten 908 rückgekoppelt und ferner mit dem nicht-invertierenden Eingang 1210 des fünften Operationsverstärkers 1204 gekoppelt sowie mit dem invertierenden Eingang 1211 des vierten Operationsverstärkers 1203.

30

35 Weiterhin ist der nicht-invertierende Eingang 1206 des dritten Operationsverstärkers 1202 über einen zweiten elektrischen Widerstand 1212 mit dem nicht-invertierenden

Eingang 1213 des vierten Operationsverstärkers 1203 gekoppelt.

Der Ausgang 1214 des vierten Operationsverstärkers 1203 ist
 5 mit dem Gate-Anschluss des zweiten Transistors 1006 gekoppelt
 und der Ausgang 1215 des fünften Operationsverstärkers ist
 mit einem ersten Anschluss 1216 eines Schalters 1217
 gekoppelt, dessen zweiter Anschluss 1218 mit dem Gate-
 Anschluss 1219 des ersten Transistors 1005 gekoppelt ist
 10 sowie über einen Kondensator 938 mit dem Drain-Anschluss des
 ersten Transistors 1005 und dem Ausgang 935 der
 elektronischen Schaltung 1201.

Somit enthält die elektronische Schaltung gemäß dem dritten
 15 Ausführungsbeispiel lediglich einen Schalter 1217.

Die Ausgangsspannung V_{Out} lässt sich gemäß folgenden
 Vorschriften berechnen:

$$20 \quad V_{Out} = A1 (V_{1+} - V_{1-}); \quad (23)$$

$$V_{Out} = A1 (V_{bias} - V_{Out} - I_{Mess} R1); \quad (24)$$

$$\Rightarrow V_{Out} = A1/(1+A1) (V_{bias} - I_{Mess} R1). \quad (25)$$

25 Für eine Regelungsspannung V_{Reg} , die bei geschlossenem
 Schalter 1217 identisch ist mit der Spannung, die an dem
 Gate-Anschluss 1219 des ersten Transistors 1005 anliegt,
 ergibt sich:

$$30 \quad V_{Reg} = A3 (V_{3+} - V_{3-}); \quad (26)$$

$$V_{Reg} = A3 (V_{Out} - V_{bias}); \quad (27)$$

$$35 \quad \Rightarrow V_{Reg} = A3 \{ A1/(1+A1) (V_{bias} - I_{Mess} R1) - V_{bias} \}. \quad (28)$$

An dem ersten Knoten 908 der elektronischen Schaltung 1201 ergibt sich somit gemäß der Kirchhoff'schen Knotenregel:

$$I_{\text{Sensor}} = I_{\text{Offset}} + I_{\text{Mess}}. \quad (29)$$

5

Der Offsetstrom I_{Offset} durch den ersten Transistor 1005 lässt sich mit dem bereits oben beschriebenen einfachen Transistormodell für den Fall der Sättigung beschreiben gemäß folgender Vorschrift:

10

$$I_{\text{Offset}} = k_1 ((V_{\text{dd}} - V_{\text{reg}}) - |V_{\text{thp}}|)^2. \quad (30)$$

Damit gibt es drei Gleichungen (28), (29), (30) für die drei Unbekannten, d.h. für den Messstrom I_{Mess} , den Offsetstrom

15

I_{Offset} und die Regelungsspannung V_{Reg} .

Die Lösung des Gleichungssystems sowie eine Grenzwertbildung für die Verstärkungsfaktoren $A_1, A_3 \rightarrow \infty$ führen unter anderem zu dem Ergebnis, dass der Offsetstrom I_{Offset} gleich dem

20

Sensorstrom I_{Sensor} ist und der Messstrom I_{Mess} gleich Null ist.

Die elektronische Schaltung 1201 bewirkt also bei geschlossenem Schalter 1217, dass der vollständige

25

Sensorstrom I_{Sensor} in den Offsetkanal 910 abfließt.

Wird der Schalter 1217 geöffnet, so wird die Regelung unterbrochen.

30

Das floatende Gate 1219 des ersten Transistors 1005 speichert in diesem Fall den Spannungswert, der einem spezifischen Offsetstrom I_{Offset} entspricht.

Die Kapazität C 938 fungiert in diesem Fall als optionale Stützkapazität.

35

In dem zweiten Betriebsmodus, d.h. in der eigentlichen Messphase, lassen sich für die vier Unbekannten, d.h. für den Ausgangsstrom I_{Out} , die Ausgangsspannung V_{Out} sowie die Größen V_{g2} und V_{2+} eine entsprechende Anzahl, d.h. vier Gleichungen (31), (32), (33), (34) aufstellen, wie im Folgenden beschrieben:

$$V_{\text{Out}} = A1 / (1 + A1) (V_{\text{bias}} - I_{\text{Mess}} R1); \quad (31)$$

$$V_{g2} = A2 (V_{2+} - V_{\text{Out}}); \quad (32)$$

$$I_{\text{Out}} = k2 (V_{g2} - V_{2+} - V_{\text{thn}})^2 \quad (33)$$

$$V_{2+} = V_{\text{bias}} + I_{\text{Out}} R2. \quad (34)$$

15

Die vollständige Lösung des Gleichungssystems sowie eine Grenzwertbildung für die Verstärkungsfaktoren $A1$, $A2 \rightarrow \infty$ führen zu folgenden Ergebnissen:

$$I_{\text{Out}} = - R1/R2 I_{\text{Mess}} = - R1/R2 t m; \quad (35)$$

$$V_{\text{Out}} = V_{\text{bias}} - I_{\text{Mess}} R1 = V_{\text{bias}} - R1 t m. \quad (36)$$

In den Vorschriften (35) und (36) zur Ermittlung der beiden Ausgangsgrößen, d.h. in dem Ausgangsstrom I_{Out} und der Ausgangsspannung V_{Out} kommt der Parameter m nunmehr lediglich in linearer Form vor.

Über das Verhältnis der elektrischen Widerstände $R1$, $R2$ kann für den Stromgradientenanstieg m in dem Ausgangsstrom I_{Out} eine gewünschte Verstärkung eingestellt werden.

Fig.13 zeigt eine Sensoranordnung 1300 gemäß eines vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung.

35

Gleiche Strukturelemente mit gleicher Funktionalität der in Fig.9, Fig.10, Fig.11 und Fig.12 dargestellten elektronischen Schaltung 902 und des Sensors 901 werden bei der Sensoranordnung 1200 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel mit gleichen Bezugszeichen versehen.

Die elektronische Schaltung 1301 gemäß dem vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung ist eine Variante der elektronischen Schaltung 1201 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel.

In der elektronischen Schaltung 1301 gemäß dem vierten Ausführungsbeispiel der Erfindung ist der fünfte Operationsverstärker 1204 im Vergleich zu der elektronischen Schaltung 1201 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung eingespart.

Der Ausgang 1208 des dritten Operationsverstärkers 1202 ist unmittelbar mit dem ersten Anschluss des auch in der elektronischen Schaltung 1201 vorgesehenen Schalters 1217 gekoppelt sowie ferner mit einem ersten Anschluss 1302 eines weiteren Schalters 1303, dessen zweiter Anschluss 1304 mit dem elektrischen Widerstand 1209 gekoppelt ist und über diesen wiederum mit dem ersten Knoten 908.

Für den Fall, dass keiner der Schalter 1217, 1303 geschlossen ist, kann jedoch gemäß diesem vierten Ausführungsbeispiel das Potential an der zweiten Elektrode 1404 von dem vorgegebenen gewünschten Bias-Spannungswert V_{bias} wegdriften, so dass in diesem Fall ein geeignetes Timing für den Umschaltvorgang eingehalten werden sollte.

In diesem Dokument sind folgende Veröffentlichungen zitiert:

- [1] R. Hintsche et al., Microbiosensors Using Electrodes Made
in Si-Technology, *Frontiers in Biosensorics, Fundamental
Aspects*, edited by F. W. Scheller et al., Dirk Hauser
Verlag, Basel, S. 267 - 283, 1997
- [2] M. Paeschke et al, Voltammetric Multichannel Measurements
Using Silicon Fabricated Microelectrode Arrays,
Electroanalysis, Vol. 7, Nr. 1, S. 1 - 8, 1996
- [3] R. Hintsche et al, Microbiosensors using electrodes made
in Si-technology, *Frontiers in Biosensorics, Fundamental
Aspects*, edited by F. W. Scheller et al, Birkhauser
Verlag, Basel, Schweiz, 1997
- [4] F. van Gerwen, Nanoscaled Interdigitated Electrode Arrays
for Biochemical Sensors, *IEEE, International Conference
on Solid-State Sensors and Actuators*, Chicago, S.907 -
910, 16. - 19. Juni 1997
- [5] WO 93/22678
- [6] DE 196 10 115 A1
- [7] C. Krause et al, Capacitive Detection of Surfactant
Adsorption on Hydrophobized Gold Electrodes, *Langmuir*,
Vol. 12, No. 25, S. 6059 - 6064, 1996
- [8] V. Mirsky et al, Capacitive Monitoring of Protein
Immobilization and Antigen-Antibody Reactions on
Monomolecular Alkylthiol Films on Gold Electrodes,
Biosensors & Bioelectronics, Vol. 12, No. 9 - 10,
S. 977 - 989, 1997
- [9] K. Hoffmann, VLSI-Entwurf, Oldenbourg Verlag München
Wien, ISBN 3-486-23870-1, S. 308, 1996

- [10] DE 196 09 621 C1
- [11] US 5 726 597
- 5 [12] US 4 992 755
- [13] GS 4 987 379
- 10 [14] US 4 810 973
- [15] US 4 495 470
- [16] US 4 462 002
- 15 [17] US 4 322 687
- [18] US 4 306 196
- 20 [19] Elektor, 11/98, Applikator, MLX90398, Programmierbares
Sensor-Interface, S. 72 - 75, 1998
- [20] P.D. Wilson et al, Universal sensor interface chip
(USIC): specification and applications outline, Sensor
25 Review, Vol. 16, Nr. 1, S. 18 - 21, ISSN 0260-2288, 1996

Bezugszeichenliste

- 100 Prinzipskizze
- 101 erstes Diagramm
- 102 Strom
- 103 Zeit
- 104 Sensorsignalverlauf
- 105 Sensorkanal
- 106 Offsetkanal
- 107 Messkanal
- 108 Knoten
- 109 Strom-Offsetsignal
- 110 zweites Diagramm
- 111 Strom
- 112 Zeit
- 113 Zeit
- 114 Strom
- 115 Messsignalverlauf
- 116 drittes Diagramm

- 200 Sensor
- 201 Elektrode
- 202 Elektrode
- 203 Isolator
- 204 Elektrodenanschluss
- 205 Elektrodenanschluss
- 206 DNA-Sondenmolekül
- 207 Elektrolyt
- 208 DNA-Stränge

- 300 Interdigitalelektrode

- 400 Biosensor
- 401 Erste Elektrode
- 402 Zweite Elektrode
- 403 Isolatorschicht
- 404 Haltebereich erste Elektrode

405 DNA-Sondenmolekül
406 Elektrolyt
407 DNA-Strang
408 Enzym
409 Spaltbares Molekül
410 Negativ geladenes erstes Teilmolekül
411 Pfeil
412 Weitere Lösung
413 Oxidiertes erstes Teilmolekül
414 Reduziertes erstes Teilmolekül

500 Diagramm
501 Elektrischer Strom
502 Zeit
503 Kurvenverlauf Strom-Zeit
504 Offsetstrom

600 Zeitdiagramm
601 Sensorstrom
602 erste Phase
603 Umschaltzeitpunkt
604 zweite Phase
605 Beginn Redox-Recycling
606 Einschwingphase
607 Zeit

700 zweites Zeitdiagramm
701 erstes Stromsignal
702 zweites Stromsignal
703 Sensorstrom
704 Zeit
705 erster Dynamikbereich
706 zweiter Dynamikbereich

800 Messsignaldiagramm
801 Schwellenstrom
802 Messstrom

- 803 Zeit
- 804 fester Dynamikbereich

- 900 Sensoranordnung
- 901 Sensor
- 902 elektronische Schaltung
- 903 elektronisches Eingangs-Regelungsteil elektronische Schaltung
- 904 Ausgangsteil elektronische Schaltung
- 905 Ausgang Sensor
- 906 elektrische Leitung
- 907 Eingang elektronische Schaltung
- 908 erster Knoten
- 909 Sensorkanal
- 910 Offsetkanal
- 911 Masskanal
- 912 differenzspannungsgesteuerte Spannungsquelle
- 913 erste spannungsgesteuerte Stromquelle
- 914 zweite spannungsgesteuerte Stromquelle
- 915 dritte spannungsgesteuerte Stromquelle
- 916 Spannungswertspeicher
- 917 erster Schalter
- 918 zweiter Schalter
- 919 Steuereinheit
- 920 Bias-Spannungsquelle
- 921 erster Anschluss erste spannungsgesteuerte Stromquelle
- 922 zweiter Anschluss erste spannungsgesteuerte Stromquelle
- 923 erster Anschluss Spannungswertspeicher
- 924 zweiter Anschluss Spannungswertspeicher
- 925 erster Anschluss erster Schalter
- 926 zweiter Anschluss erster Schalter
- 927 zweiter Knoten
- 928 erster Anschluss zweite spannungsgesteuerte Stromquelle
- 929 zweiter Anschluss zweite spannungsgesteuerte

- Stromquelle
- 930 erster Anschluss zweiter Schalter
- 931 zweiter Anschluss zweiter Schalter
- 932 Ausgang differenzspannungsgesteuerte
Spannungsquelle
- 933 erster Anschluss dritte spannungsgesteuerte
Stromquelle
- 934 zweiter Anschluss dritte spannungsgesteuerte
Stromquelle
- 935 Ausgang
- 936 erster Eingang differenzspannungsgesteuerte
Spannungsquelle
- 937 zweiter Eingang differenzspannungsgesteuerte
Spannungsquelle
- 938 Kondensator
- 939 Kondensator
- 1000 Sensoranordnung
- 1001 elektronische Schaltung
- 1002 erster Operationsverstärker
- 1003 negativer Eingang erster Operationsverstärker
- 1004 positiver Eingang erster Operationsverstärker
- 1005 erster Transistor
- 1006 zweiter Transistor
- 1007 dritter Transistor
- 1008 weiterer Transistor
- 1009 weiterer Transistor
- 1010 weiterer Transistor
- 1011 Kaskaden-Spannungsquelle
- 1012 Ausgang erster Operationsverstärker
- 1100 Sensoranordnung
- 1101 elektronische Schaltung
- 1102 zweiter Operationsverstärker
- 1103 negativer Eingang zweiter Operationsverstärker
- 1104 positiver Eingang zweiter Operationsverstärker
- 1105 Rückkoppelungsleitung

1106 Rückkoppelungswiderstand
1107 Ausgang zweiter Operationsverstärker
1108 positiver Eingang erster Operationsverstärker
1109 erster Operationsverstärker
1110 negativer Eingang erster Operationsverstärker
1111 Ausgang erster Operationsverstärker

1200 Sensoranordnung
1201 elektronische Schaltung
1202 dritter Operationsverstärker
1203 vierter Operationsverstärker
1204 fünfter Operationsverstärker
1205 negativer Eingang dritter Operationsverstärker
1206 positiver Eingang dritter Operationsverstärker
1207 negativer Eingang fünfter Operationsverstärker
1208 Ausgang dritter Operationsverstärker
1209 Rückkoppelwiderstand
1210 positiver Eingang fünfter Operationsverstärker
1211 negativer Eingang vierter Operationsverstärker
1212 zweiter elektrischer Widerstand
1213 positiver Eingang vierter Operationsverstärker
1214 Ausgang vierter Operationsverstärker
1215 Ausgang fünfter Operationsverstärker
1216 erster Anschlussschalter
1217 Schalter
1218 zweiter Anschlussschalter
1219 Gate-Anschluss erster Transistor

1300 Sensoranordnung
1301 elektronische Schaltung
1302 erster Anschluss weiterer Schalter
1303 weiterer Schalter
1304 zweiter Anschluss weiterer Schalter

1400 Sensoranordnung
1401 Sensor
1402 elektronische Schaltung

1403 erste Elektrode
1404 zweite Elektrode
1405 Substrat
1406 Haftschicht
1407 DNA-Sondenmolekül
1408 zu untersuchende Lösung
1409 DNA-Strang
1410 Enzym
1411 zu spaltendes Molekül
1412 negativ geladenes Teilmolekül
1413 Pfeil
1414 positiv geladenes Teilmolekül
1415 negativ geladenes Teilmolekül
1416 Sensorstrom
1417 Ausgangstrom
1418 Ausgang

Patentansprüche

1. Elektronische Schaltung zum Verarbeiten eines ersten
Sensorsignals, welches ein Strom-Offsetsignal und ein
5 zeitabhängiges Messsignal aufweist, oder eines zweiten
Sensorsignals, welches im wesentlichen das Strom-Offsetsignal
aufweist,
- mit einem Eingang, an dem das erste Sensorsignal oder
das zweite Sensorsignal anlegbar ist,
 - 10 • mit einem mit dem Eingang gekoppelten ersten Signalpfad
zum Ableiten des Strom-Offsetsignals,
 - mit einem mit dem Eingang gekoppelten zweiten Signalpfad
zum Ableiten des zeitabhängigen Messsignals,
 - mit einer Regelungseinheit, die derart eingerichtet ist,
15 dass eine Regelung erfolgt derart, dass für den Fall,
dass das zweite Sensorsignal an dem Eingang anliegt, das
zweite Sensorsignal im wesentlichen nur durch den ersten
Signalpfad geführt wird,
 - wobei in dem ersten Signalpfad ein
20 Spannungswertspeicherelement enthalten ist, mit dem das
zweite Sensorsignal gespeichert werden kann, wenn das
zweite Sensorsignal an dem Eingang anliegt, und
 - wobei das in dem Spannungswertspeicherelement
gespeicherte zweite Sensorsignal in dem Fall, dass das
25 erste Sensorsignal an dem Eingang anliegt, dem Eingang
zuführbar ist.
2. Elektronische Schaltung nach Anspruch 1,
- mit einem Ausgang, an dem ein Ausgangssignal abgreifbar
30 ist,
 - mit einem Schaltelement, mit dem der erste Signalpfad
oder der zweite Signalpfad unabhängig voneinander mit
dem Ausgang gekoppelt werden können oder von dem Ausgang
getrennt werden können.
 - 35
3. Elektronische Schaltung nach Anspruch 1 oder 2,

bei der das Spannungswertspeicherelement mindestens einen Kondensator aufweist.

4. Elektronische Schaltung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
5 bei der in dem ersten Signalpfad eine von der Regelungseinheit gesteuerte erste Stromquelle aufweist.

5. Elektronische Schaltung nach Anspruch 4,
bei der die Regelungseinheit derart eingerichtet ist, dass
10 für den Fall, dass das durch den zweiten Signalpfad geführte Signal einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet, die gesteuerte erste Stromquelle einen dem durch den zweiten Signalpfad geführten Signal entsprechenden Strom erzeugt, der dem Eingang zugeführt werden kann.

15 6. Elektronische Schaltung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Regelungseinheit eine Spannungsquelle aufweist.

7. Elektronische Schaltung nach Anspruch 6,
20 bei der die Spannungsquelle als spannungsgesteuerte Spannungsquelle ausgestaltet ist.

8. Elektronische Schaltung nach Anspruch 7,
bei der die Spannungsquelle als differenzspannungsgesteuerte
25 Spannungsquelle ausgestaltet ist.

9. Elektronische Schaltung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der eine gesteuerte zweite Stromquelle in dem zweiten Signalpfad vorgesehen ist.

30 10. Elektronische Schaltung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, mit einer zwischen den Ausgang und die Signalpfade geschaltete gesteuerte dritte Stromquelle, die das Ausgangssignal erzeugt.

35 11. Sensoranordnung mit einer elektronischen Schaltung nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

12. Sensoranordnung nach Anspruch 11,
bei der die Sensoranordnung mit der elektronischen Schaltung
als eine integrierte Schaltung ausgebildet ist.

5

13. Sensoranordnung nach Anspruch 11 oder 12,
eingerrichtet zum Erfassen makromolekularer Biopolymere.

14. Verfahren zum Verarbeiten eines Sensorsignals, welches
10 ein Strom-Offsetsignal und ein zeitabhängiges Messsignal
aufweist,

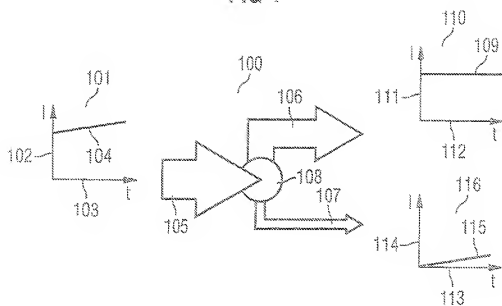
- bei dem in einer ersten Phase ein erstes Sensorsignal an
einen Eingang einer elektronischen Schaltung angelegt
wird, wobei das erste Sensorsignal im wesentlichen das
15 Strom-Offsetsignal aufweist,
- bei dem das erste Sensorsignal im wesentlichen in einen
mit dem Eingang gekoppelten ersten Signalpfad geführt
wird und gespeichert wird,
- bei dem in einer zweiten Phase ein zweites Sensorsignal
20 an den Eingang angelegt wird, wobei das zweite
Sensorsignal das Strom-Offsetsignal sowie ein
zeitabhängiges Messsignal aufweist,
- bei dem in der zweiten Phase das gespeicherte erste
Sensorsignal dem Eingang über den ersten Signalpfad
25 zugeführt wird, so dass über einen mit dem Eingang
gekoppelten zweiten Signalpfad im wesentlichen das
zeitabhängige Messsignal geführt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14,
30 eingesetzt zum Erfassen makromolekularer Biopolymere.

16. Verfahren nach Anspruch 15,
bei dem in der zweiten Phase mittels eines Sensors das zweite
Sensorsignal ermittelt wird während eines Redox-Recycling-
35 Verfahrens zum Erfassen makromolekularer Biopolymere.

1/11

FIG 1



2/11

FIG 2A

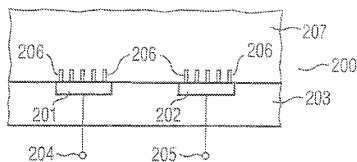


FIG 2B

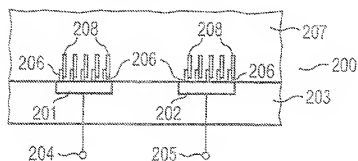
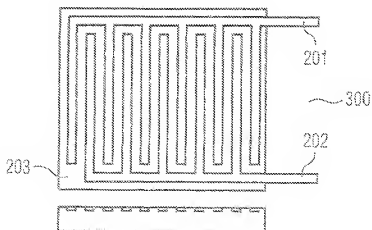


FIG 3



3/11

FIG 4A

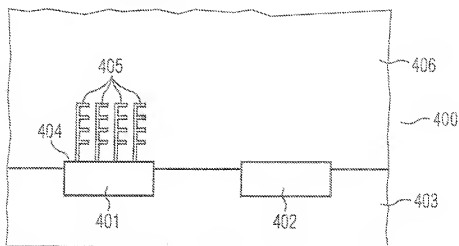
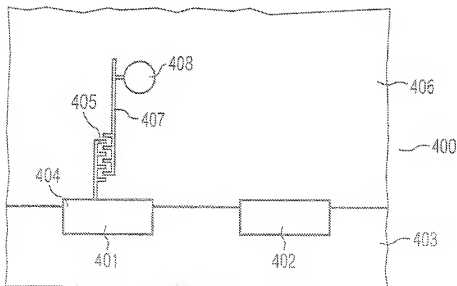


FIG 4B



4/11

FIG 4C

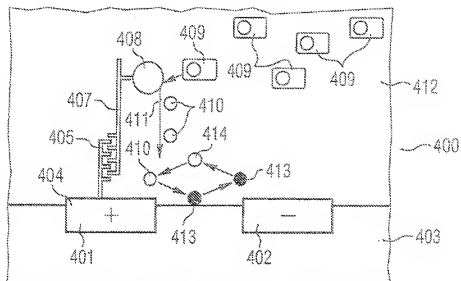
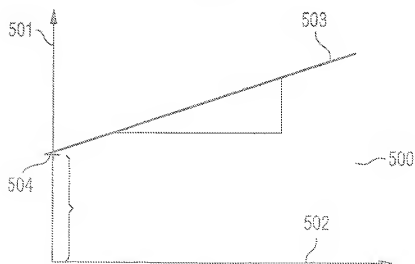
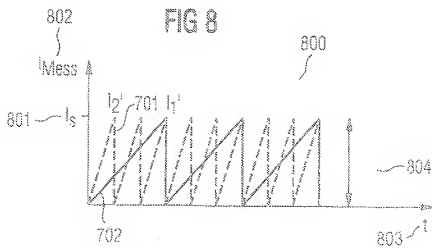
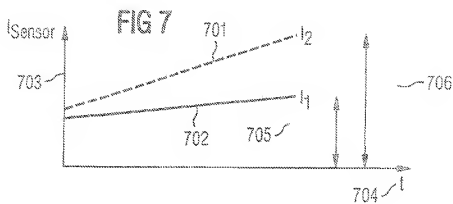
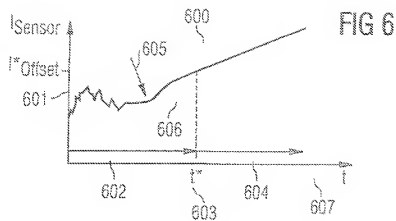


FIG 5

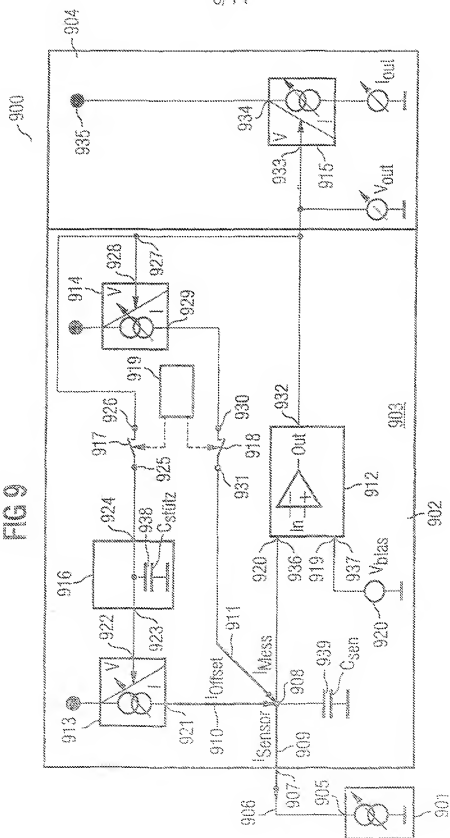


5/11



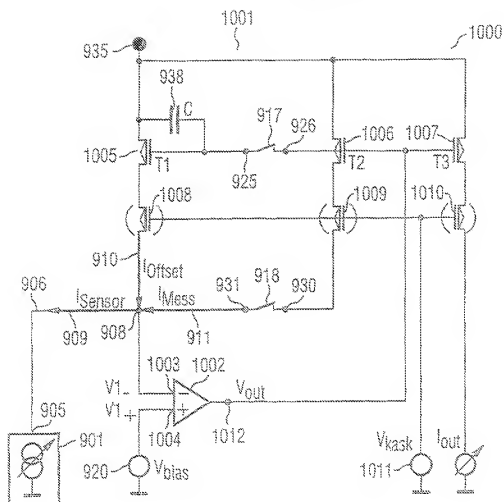
6/11

FIG 9



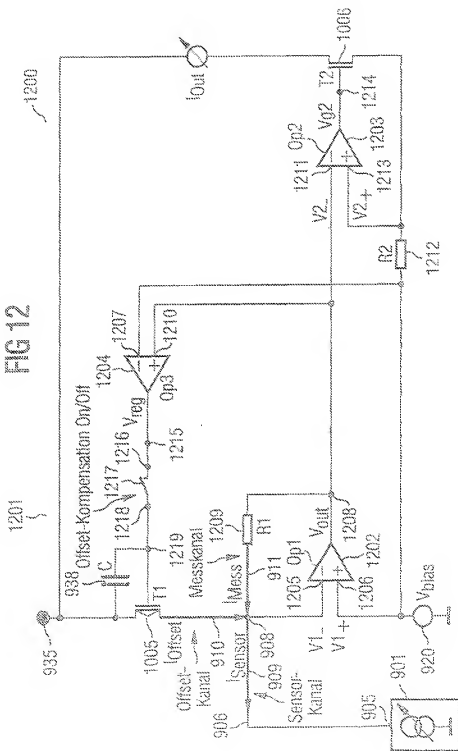
7/11

FIG 10

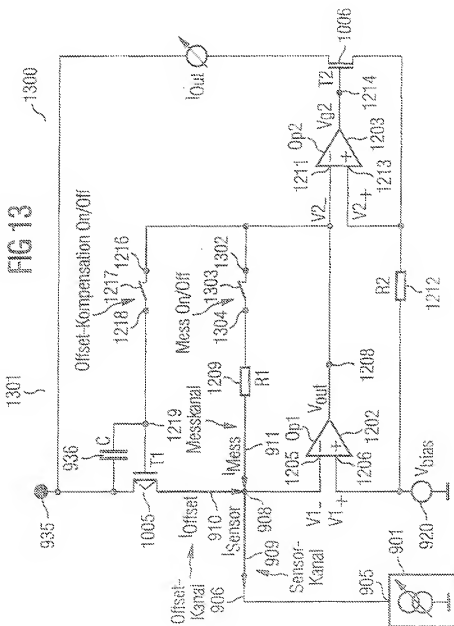


9/11

2000

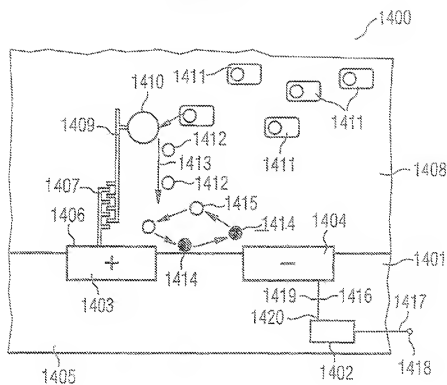


10/11



11/11

FIG 14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. No. of Application No.
 PCT/DE 01/03949

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 601N27/49 601B3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELD(S) RESEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 601N 601D H03M H02M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Relevance of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 01 75149 A (THEWIS ROLAND ; WEBER WERNER (DE); INFINEON TECHNOLOGIES AG (DE)) 11 October 2001 (2001-10-11) the whole document	1, 11, 13, 14
A	the whole document	15, 16
Y	GB 2 099 247 A (BURR BROWN RES CORP) 1 December 1982 (1982-12-01)	1, 11, 12
A	page 1, line 17 - page 2, column 26; figures	2, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *1* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *2* earlier document not published on or after the international filing date
- *3* document which may throw doubts on actuality, essentiality or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as sequencing)
- *4* document referring to its own disclosure, law, evaluation or other matter
- *5* document published prior to the international filing date but later than the priority date of the claim

- *1* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *2* document of particular relevance; the claimed invention does not have a technical effect or cannot be considered to involve an inventive step because the document is, in fact, prior art
- *3* document of particular relevance; the claimed invention does not have a technical effect or cannot be considered to involve an inventive step because the document is, in fact, prior art
- *4* document of particular relevance; the claimed invention does not have a technical effect or cannot be considered to involve an inventive step because the document is, in fact, prior art
- *5* document of particular relevance; the claimed invention does not have a technical effect or cannot be considered to involve an inventive step because the document is, in fact, prior art

Date of the actual completion of the international search

Date of making of the international search report

11 March 2002

18/03/2002

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.O. Box 6016 Patentstrasse 2
 NL - 6006 PL The Hague
 Tel. (+31-70) 506-5040, Tr. 31 601 600 ext.
 Fax (+31-70) 940-3510

Authorized officer

Bamboer, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Index and Classification No

PCI/DE 01/03949

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim 14:
Y	PAESCHKE M ET AL: "VOLTAMMETRIC MULTICHANNEL MEASUREMENTS USING SILICON FABRICATED MICROELECTRODE ARRAYS" ELECTROANALYSIS, VHC PUBLISHERS, INC, US, vol. 8, no. 10, October 1996 (1996-10), pages 891-898, XP000863360 ISSN: 1040-0397 cited in the application the whole document	1,11-14
A	US 6 002 355 A (DEL SIGNORE BRUCE ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) abstract; figures	1
A	EP 0 939 483 A (LUCENT TECHNOLOGIES INC) 1 September 1999 (1999-09-01) column 6, line 5 -column 8, line 31; figures 3-5	1-3,5,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info: J Application No
PC1/UL 01/03949

Patent documents cited in search report		Publication date	Patent family (members)		Publication date
NO 0175149	A	11-10-2001	NO	0175149 A2	11-10-2001
GB 2099247	A	01-12-1982	DE	3212395 A1	16-12-1982
			FR	2503488 A1	08-10-1982
			JP	57176832 A	30-10-1982
US 6002355	A	14-12-1999	NONE		
EP 0939483	A	01-09-1999	US	5986911 A	16-11-1999
			EP	0939483 A2	01-09-1999
			JP	11289764 A	19-10-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Seite: neues Aktenzeichen
PC17DE 01/03949

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N27/49 G01D3/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK:

B. RECHENGEHEIRTE GEBIETE

Flächeninhalt: Mindestgröße (Flächeneinheiten) und Klassifikationskategorie (IPK)
IPK 7 G01N G01D H03M H02M

Rechengebiete aber nicht zum Mindestmaß gefüllte Vorrichtungen, wobei diese unter die rechenbereichen Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Stichbegriffe)

EPO-internal

C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Absatz 1 genannten Teile	Bez. Anspruch Nr.
P, Y	WO 01 75149 A (THEWES ROLAND; WEBER WERNER (DE); INFINEON TECHNOLOGIES AG (DE)) 11. Oktober 2001 (2001-10-11) das ganze Dokument	1, 11, 13, 14
A		15, 16
Y	GB 2 099 247 A (BURR BROWN RES CORP) 1. Dezember 1982 (1982-12-01)	1, 11, 12
A	Seite 1, Zeile 17 - Seite 2, Spalte 25; Abbildungen	2, 4

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Keine Anhangspublikation	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den erfindungsmäßigen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die gemessen ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft zu machen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung bestritten werden soll oder die eine andere andere besondere Grundeingabe ist (wie angegeben) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Mitteilung bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und die der Anwendung nicht bekannt ist, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Erwähnung kann finden aufgrund ihrer Veröffentlichung nicht vor dem oder auf einer anderen Tätigkeit beruht, die nicht als solche bezeichnet werden "W" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Erwähnung kann finden aufgrund ihrer Veröffentlichung nicht vor dem oder auf einer anderen Tätigkeit beruht, die nicht als solche bezeichnet werden "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	
Datum des Abschusses der internationalen Recherche		Abrechendatum der internationalen Recherchegebühr	
11. März 2002		18/03/2002	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 18 Patentamt Z 84, - 52001 Leipzig Tel. (+31) - 703 941-0000, Fax (+31) 651 650 00 FAX: (+31) - 703 940-0016		Bevollmächtigter Beauftragter Ramboer, P	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Seite	Seite Abgrenzung
PCT/DE 01/03949	

D.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, einschließlich der in der Anmeldung enthaltenen Teile	Beitrag zur Erfindung
Y	PAESCHKE M ET AL: "VOLTAMMETRIC MULTICHANNEL MEASUREMENTS USING SILICON FABRICATED MICROELECTRODE ARRAYS" ELECTROANALYSIS, VHC PUBLISHERS, INC, US, Bd. 8, Nr. 10, Oktober 1996 (1996-10), Seiten 891-898, XP000863360 ISSN: 1040-0397 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,11-14
A	US 6 002 355 A (DEL SIGNORE BRUCE ET AL) 14. Dezember 1999 (1999-12-14) Zusammenfassung; Abbildungen	1
A	EP 0 939 483 A (LUCENT TECHNOLOGIES INC) 1. September 1999 (1999-09-01) Spalte 6, Zeile 5 - Spalte 8, Zeile 31; Abbildungen 3-5	1-3,5,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Titel: JES Aklamenschett
 PCI/DE 01/03949

im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0175149	A	11-10-2001	WO	0175149 A2	11-10-2001
GB 2099247	A	01-12-1982	DE	3212395 A1	16-12-1982
			FR	2503488 A1	08-10-1982
			JP	57176832 A	30-10-1982
US 6002355	A	14-12-1999	KEINE		
EP 0939483	A	01-09-1999	US	5986911 A	16-11-1999
			EP	0939483 A2	01-09-1999
			JP	11289764 A	19-10-1999